Beiträge zur Kenntnis der sterischen Konfiguration von Steroiden am C_{17} und C_{12}, sowie Untersuchungen über den vollständigen Abbau ihrer Seitenkette

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Bernhard Koechlin
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1944

Beiträge zur Kenntnis der sterischen Konfiguration von Steroiden am C_{17} und C_{12}, sowie Untersuchungen über den vollständigen Abbau ihrer Seitenkette

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Bernhard Koechlin

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.

1944

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *P. Ruggli*.

Basel, den 29. Juni 1943.

Prof. Dr. *H. Erlenmeyer*,
Dekan.

Herrn *Bernhard Koechlin* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 29. Juni 1943 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 29. Juni 1943 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Beiträge zur Kenntnis der sterischen Konfiguration von Steroiden am C_{17} und C_{12}, sowie Untersuchungen über den vollständigen Abbau ihrer Seitenkette

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

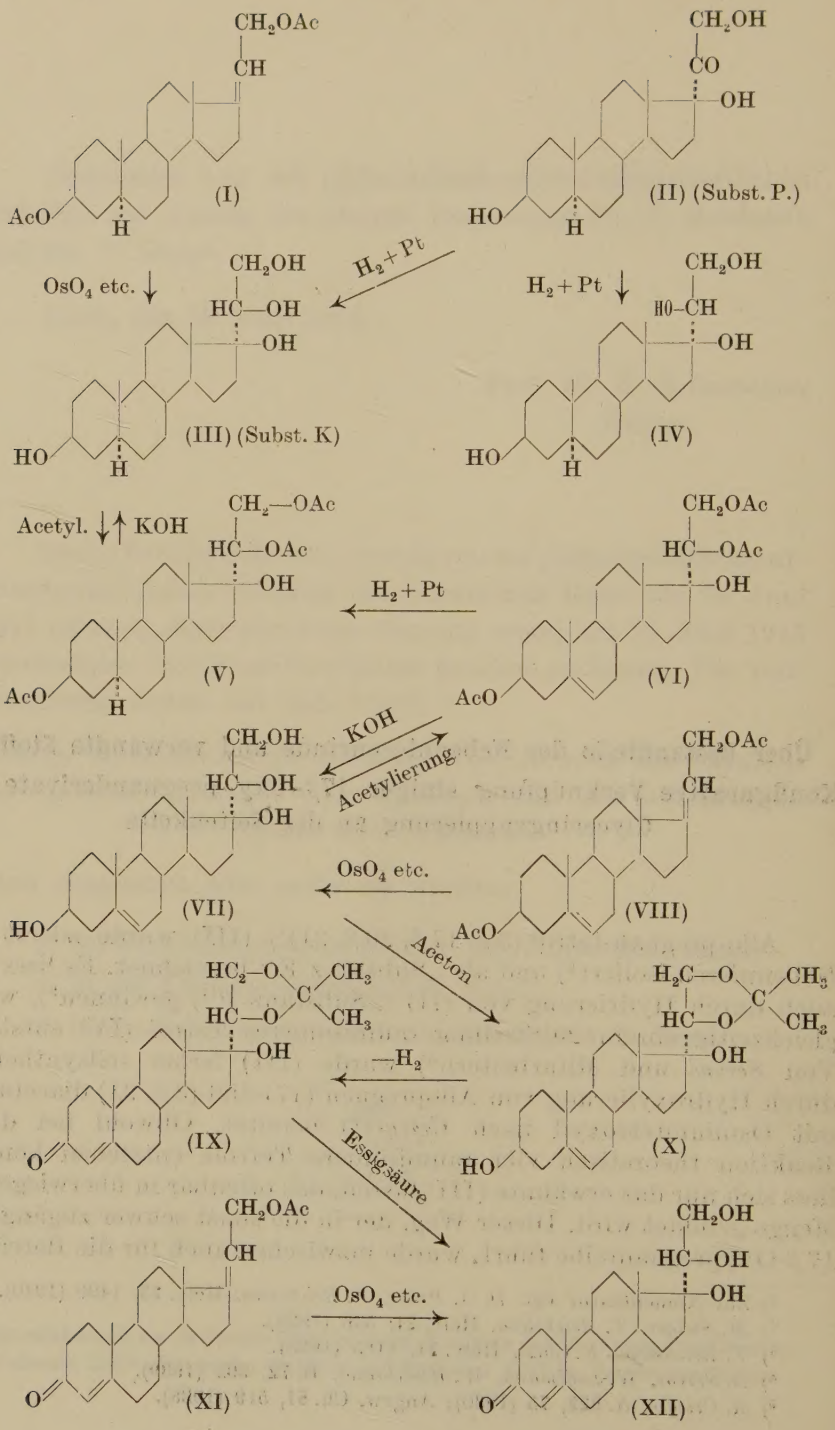
R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXVI, Fasciculus Quintus; Volumen XXV, Fasciculus Quintus und Volumen XXVII, Fasciculus Tertius.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Konfigurative Verknüpfung einiger 17β-Oxy-pregnanderivate mit Glyceringruppierung an der Seitenkette

Allo-pregnan-tetrol-(3β, 17β, 20β, 21)[1]) (III) wurde zuerst aus Nebennieren isoliert[2]) und als „Substanz K" bezeichnet. Es liess sich auch durch Hydrierung von (II) („Substanz P") gewinnen[3]), wobei gleichzeitig ein in 20-Stellung raumisomeres Tetrol (IV) entstand. Von *Serini* und Mitarbeitern[4]) wurde (III) ferner teilsynthetisch durch Hydroxylierung von Allopregnen-(17)-diol-(3β, 21)-diacetat (I) mit Osmiumtetroxyd nach *Criegee*[5]) bereitet. Obwohl bei dieser Reaktion theoretisch vier raumisomere Tetrole entstehen können, liess sich nur das erwähnte (III) fassen, das offenbar in überwiegender Menge gebildet wird. Dieser Weg, der in die sonst schwer zugängliche 17β-Oxypregnanreihe führt, wurde inzwischen auch für die Bereitung

[1]) Zur Nomenklatur vgl. *D. A. Prins, T. Reichstein,* Helv. **23,** 1490 (1940).
[2]) *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **21,** 546 (1938).
[3]) *T. Reichstein, K. Gätzi,* Helv. **21,** 1185 (1938).
[4]) *A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand,* B. **72,** 392 (1939).
[5]) *R. Criegee,* A. **522,** 75 (1936); Angew. Ch. **51,** 519 (1938).


CH2OAc
CH
AcO
H
(I)
CH2OH
CO
OH
HO
H
(II) (Subst. P.)
OsO4 etc.
H2 + Pt
CH2OH
HC—OH
OH
HO
H
(III) (Subst. K)
H2 + Pt
CH2OH
HO—CH
OH
HO
H
(IV)
Acetyl.
KOH
CH2—OAc
HC—OAc
OH
AcO
H
(V)
H2 + Pt
CH2OAc
HC—OAc
OH
AcO
(VI)
KOH
Acetylierung
CH2OH
HC—OH
OH
HO
(VII)
CH2OAc
CH
AcO
(VIII)
OsO4 etc.
Aceton
HC2—O
CH3
C
HC—O
CH3
OH
O
(IX)
—H2
H2C—O
CH3
C
HC—O
CH2
OH
HO
(X)
Essigsäure
CH2OAc
CH
O
(XI)
OsO4 etc.
CH2OH
HC—OH
OH
O
(XII)

ähnlich gebauter Stoffe beschritten. So haben *Ruzicka* und *Müller*[1]) sowie *Logemann*[2]) durch Hydroxylierung von Pregnadien-(4,17)-ol-(21)-on-(3)-acetat (XI) ein Pregnen-(4)-triol-(17 β, 20, 21)-on-(3) (XII) gewonnen. Auch hier wurde nur die Bildung eines einzigen Isomeren beobachtet. Über ein ähnliches Resultat bei der Hydroxylierung des Pregnadien-(5,17)-diol-(3 β, 21)-diacetats (VIII) berichtete schliesslich *Prins*[3]), der das Pregnen-(5)-tetrol (VII), ebenso ohne nachweisbare Mengen von Isomeren erhielt.

Die Konfiguration von (VII) ist von *Prins* bereits festgelegt worden[3]), denn durch Hydrierung seines Triacetates (VI) wurde ein Acetat (V) erhalten, das mit dem durch Acetylierung von (III) bereiteten identisch war. (III) und (VII) sind somit auch räumlich gleich gebaut, und (VII) ist daher als Pregnen-(5)-tetrol-(3 β, 17 β, 20 β, 21) zu bezeichnen. In dieser Arbeit wird auch das Triol (XII) konfigurativ eindeutig mit (VII) und (III) verknüpft, wofür ein Weg benützt wird, der sich auch in der 17 α-Oxy-Reihe bewährt hat[4]). Es wurde zu diesem Zwecke das Tetrol (VII) durch Schütteln mit Aceton und Kupfersulfat in die Acetonverbindung (X) übergeführt, diese nach *Oppenauer*[5]) zu (IX) oxydiert und hierauf das Aceton wieder abgespalten. Das so bereitete (XII) erwies sich als völlig identisch mit dem nach *Ruzicka* und *Müller* aus (XI) bereiteten Vergleichspräparat, auch die Diacetate beider Proben waren identisch. Damit ist bewiesen, dass auch das Triol (XII) räumlich genau gleich gebaut ist wie (III) und (VII)[6]).

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert (Fehlergrenze $\pm 2^0$).

Pregnen-(5)-tetrol-(3β, 17β, 20β, 21)-triacetat-(3,20,21) (VI)[7]).

800 mg chromatographisch gereinigtes, trockenes Pregnadien-(5,17)-diol-(3,21)-diacetat (VIII)[8]) vom Smp. 135—136° wurden in 30 cm³ absolutem Äther gelöst, mit 555 mg Osmiumtetroxyd versetzt,

[1]) *L. Ruzicka, P. Müller*, Helv. **22**, 755 (1939).

[2]) *W. Logemann*, Naturwiss. **27**, 196 (1939).

[3]) *D. A. Prins*, Diss. Basel, 1942 (Manuskript), S. 36.

[4]) *H. Reich, C. Montigel, T. Reichstein*, Helv. **24**, 977 (1941).

[5]) *R. Oppenauer*, R. **56**, 137 (1937).

[6]) Von den gesättigten Tetrolen sind alle vier theoretisch möglichen Isomeren bekannt, von den ungesättigten Tetrolen des Typus (VII) und den Triolen des Typus (XII) nur je drei, da die entsprechenden Vertreter mit 17 β, 20 α-Gruppierung (entsprechend IV) noch nicht beschrieben sind.

[7]) *D. A. Prins*, Diss. Basel 1942. Da die Bereitung dieses Stoffes bisher nur in den Manuskript-Exemplaren der Diss. von Hrn. *Prins* beschrieben ist, wird sie hier nochmals wiedergegeben.

[8]) *L. Ruzicka, P. Müller*, Helv. **22**, 418 (1939).

und die Mischung 64 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde der Äther abdestilliert (zuletzt im Vakuum), der Rückstand mit einer Lösung von 6 g kryst. Natriumsulfit in 60 cm³ Wasser und 30 cm³ Alkohol versetzt und 5 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Nun wurde heiss vom schwarzen Osmiumniederschlag durch ein Filter abdekantiert und der Rückstand je einmal mit je 80 cm³ 40-, 50-, 60-, 70-, 90-proz. Alkohol und dreimal mit absolutem Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 50 cm³ eingeengt und das Konzentrat dreimal mit insgesamt 2,5 Liter Äther und anschliessend noch mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit etwas Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand wog 740 mg. Die Chloroformauszüge lieferten weitere 30 mg Rohprodukt.

Zur Acetylierung wurden die vereinigten 770 mg rohes Tetrol in 5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 3 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann noch 1 Stunde auf 60° erwärmt und wie üblich aufgearbeitet. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte 690 mg farbloser, rhombischer Krystalle, die sich beim Erwärmen auf dem *Kofler*-Block bei 184-185° in Nadeln umwandelten und darauf bei 189–190° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +5{,}9^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 0,716 in Aceton).

7,251 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}04^0 \pm 0{,}01^0$

Das Präparat von Hrn. Dr. *Prins* hatte seinerzeit nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° die folgenden Analysenwerte gegeben:

5,162 mg Subst. gaben 12,850 mg CO_2 und 3,94 mg H_2O

$C_{27}H_{40}O_7$ (476,59) Ber. C 67,96 H 8,46%

Gef. „ 67,98 „ 8,55%

Die in der Mutterlauge verbliebenen 250 mg eines öligen Gemisches lieferten nach chromatographischer Trennung über eine Säule von 2,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) noch 50 mg reine Krystalle desselben Triacetats. Aus den schwerer eluierbaren Anteilen wurden wenig Krystalle erhalten, die unscharf bei etwa 250° schmolzen und die nicht weiter untersucht wurden.

20,21-Monoaceton-pregnen-(5)-tetrol-(3β,17β,20β,21) (X).

262 mg Pregnen-(5)-tetrol(3β, 17β, 20β, 21)-triacetat (VI) vom Smp. 189–190° wurden mit 35 cm³ 2-proz. Kaliumhydroxyd-Methanol-Lösung 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Hälfte des Methanols auf dem Wasserbad abdestilliert, die Lösung mit 15 cm³ Wasser versetzt und durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisiert. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum vollständig entfernt, die ausgefallenen Krystalle abgenutscht, mehrmals mit

Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 190 mg Pregnen-(5)-tetrol-(3 β, 17 β, 20 β, 21) (VII) vom Smp. 215—218°[1]). Sie wurden in einer gut schliessenden Flasche mit 100 cm³ trockenem Aceton und 2 g wasserfreiem Kupfersulfat 44 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde vom Kupfersulfat abfiltriert, das Filtrat mit wenig gepulverter Pottasche kräftig durchgeschüttelt und erneut filtriert. Das Filtrat wurde zunächst auf dem Wasserbad eingeengt, dann im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung je zweimal mit wenig Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und bis zur eintretenden Krystallisation eingeengt, die nach einiger Zeit durch Zusatz von etwas Petroläther möglichst vervollständigt wurde. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit Äther-Petroläther (1:2) sowie mit reinem Petroläther gewaschen. Die eingeengte Mutterlauge lieferte noch weitere Krystalle, total 195 mg (92% der Theorie). Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther wurden längliche, flache Rhomben erhalten, die bei 100° opak wurden und bei 201–203° schmolzen. Zur Analyse wurde bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,782 mg Subst. gaben 10,230 mg CO_2 und 3,331 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_4$ (374,3) Ber. C 73,79 H 9,81%

Gef. „ 73,77 „ 9,85%

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = -62{,}7° \pm 2°$ (c = 0,956 in Aceton).

9,677 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0{,}60° = \pm 0{,}02°$

20, 21-Monoaceton-pregnen-(4)-triol-(17 β, 20 β, 21)-on-(3) (IX).

200 mg trockenes 20,21-Monoaceton-pregnen-(5)-tetrol-(3 β, 17 β, 20 β, 21) (X) wurden mit 8 cm³ Aceton, 21 cm³ absolutem Benzol und 500 mg Aluminium-tert. Butylat unter Feuchtigkeitsausschluss 24 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht[2]). Die gelbliche, etwas trübe Lösung wurde hierauf im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 cm³ Äther und ca. 50 cm³ gesättigter Seignettesalzlösung in einen Scheidetrichter gespült und kräftig durchgeschüttelt. Die ätherische Schicht wurde noch einmal mit 30 cm³ Seignettesalzlösung, dann noch zweimal mit je 15 cm³ Sodalösung und zweimal mit je 10 cm³ Wasser ausgeschüttelt. Die Waschflüssigkeiten passierten jeweils noch zwei weitere Scheidetrichter, wo sie mit je ca. 25 cm³ Äther nochmals ausgeschüttelt wurden. Die vereinigten Ätherlösungen wurden getrocknet und eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand wog 240 mg und nahm mit der Zeit krystalline Form an.

[1]) *D. A. Prins*, Diss. Basel 1942 (Manuskript) fand für die aus Aceton-Äther umkrystallisierte Substanz Smp. 215—220°; $[\alpha]_D^{14} = -56{,}2° \pm 5°$ (c = 0,423 in Aceton). Nach längerem Liegen schmolzen die Krystalle bei 220—223°.

[2]) *R. Oppenauer*, R. **56**, 137 (1937).

Das vorliegende Gemisch wurde chromatographisch über einer Säule von 6 g Aluminiumoxyd getrennt. Nach einem öligen Vorlauf liess sich das gewünschte Triolon-acetonat (IX) mit Benzol-Petroläther-Gemischen (3:1) eluieren, während anschliessend mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen noch 50 mg unverändertes Tetrol-acetonat (X) abgelöst wurden. Erhalten wurden 90 mg reines Triolon-acetonat (= 45% der Theorie). Es krystallisierte aus Äther-Petroläther in feinen Nadeln und schmolz meistens bei 146–147°, eine seltener erhaltene, gleich aussehende Modifikation erst bei 200–204°, ohne sich bei 147° umzuwandeln. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,736 mg Subst. gaben 10,102 mg CO_2 und 3,096 mg H_2O

$C_{29}H_{36}O_4$ (388,53) Ber. C 74,19 H 9,34%

Gef. „ 73,79 „ 9,27%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{22} = +74{,}7^0 \pm 2^0$ (c = 1,566 in Aceton).

15,640 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +1{,}17^0 \pm 0{,}02^0$.

Die alkoholische Lösung der Substanz zeigte im Ultraviolett-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 241 mμ und $\log \varepsilon = 4{,}10$[1]).

Pregnen-(4)-triol-(17β, 20β, 21)-on-(3) (XII) aus (IX).

85 mg 20,21-Monoaceton-pregnen-(4)-triol-(17β, 20β, 21)-on-(3) (IX) wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 2,5 cm³ Wasser versetzt, im Wasserbad offen auf 70° erwärmt und 2 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Während der ersten Stunde wurden portionsweise weitere 2,5 cm³ Wasser zugegeben, aber ohne dass dabei Substanz ausfiel. Dann wurde im Vakuum bei 70° eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Die so erhaltenen, groben Nadeln schmolzen bei 190–194°, nachdem sie über 100° Krystallwasser verloren hatten. Eine Mischprobe mit einem nach *Ruzicka*[2]) aus Pregnadien-(4,17)-ol-(21)-on-(3)-acetat (XI) gewonnenen Vergleichspräparat vom Smp. 196–197° ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Identifizierung diente das

Diacetat. Die Krystalle wurden mit der ebenfalls krystallisierenden Mutterlauge zusammen in 1 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, unter Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden stehen gelassen und anschliessend eine weitere Stunde auf 60° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther schmolz das in farblosen Nadeln erhaltene Diacetat bei 196–197°. Eine durch Acetylierung des nach *Ruzicka* und *Müller*[2]) aus (XI) gewonnenen Vergleichspräparates

[1]) Wir danken Hrn. P. D. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.

[2]) *L. Ruzicka, P. Müller*, Helv. **22**, 755 (1940).

bereitete Probe[1]) schmolz genau gleich, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Durch Impfen der übersättigten Lösung liess sich auch die von *Shoppee* beobachtete, tiefer schmelzende Form erhalten. Als weiteres Vergleichskriterium wurden von beiden Diacetaten die spez. Drehungen bestimmt.

Das Diacetat von (XII) aus (IX) zeigte $[\alpha]_D^{18} = +135{,}9^0 \pm 2^0$ (c = 1,266 in Aceton).

12,817 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1{,}72^0 \pm 0{,}02^0$

Das Diacetat von (XII) aus (XI) zeigte $[\alpha]_D^{21} = +136{,}8^0 \pm 2^0$ (c = 0,9211 in Aceton).

9,326 mg zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{29} = +1{,}26^0 \pm 2^0$ [2]).

Die beiden Präparate waren somit identisch.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

---

[1]) *C. W. Shoppee*, Helv. **23**, 928 (1940).

[2]) *W. Logemann*, Naturwiss. **27**, 196 (1939) fand für das Diacetat einen Smp. von 190° und $[\alpha]_D^{20} = +125^0$ (in Dioxan).

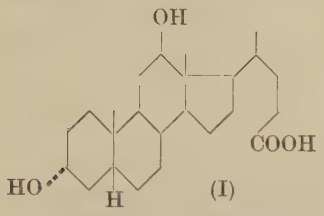
Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

3α,12α-Dioxy-cholansäure (12-*epi*-Desoxycholsäure)

S. Kishi[1]) isolierte aus Kaninchengalle eine krystallisierte Säure vom Smp. 156°, die er α-Lago-desoxycholsäure nannte. Sie soll sich von der bekannten Desoxycholsäure, die wir aus den weiter unten zu erwähnenden Gründen als 3α,12β-Dioxy-cholansäure bezeichnen und entsprechend (I) formulieren, nur durch Epimerie in 12-Stellung

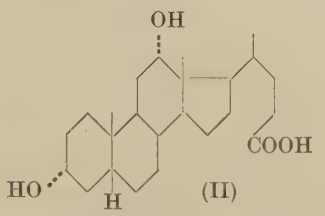
[1]) *S. Kishi*, Z. physiol. Ch. **238**, 210 (1936).

unterscheiden. Gemäss der hier vorgeschlagenen Nomenklatur wäre die α-Lago-desoxycholsäure nach den Befunden von *Kishi* somit als 3α,12α-Dioxy-cholansäure zu bezeichnen und entsprechend (II) zu formulieren.



(I)

3α,12β-Dioxy-cholansäure
(Desoxycholsäure)



(II)

3α,12α-Dioxy-cholansäure
(12-*epi*-Desoxycholsäure)

In Tabelle I sind die spez. Drehungen der zwei Säuren und ihrer Methylester angegeben:

Tabelle I.

Substanz	Smp.	Mol.-Gewicht	Spezifische Drehung	Molekul. Drehung $[M]_D$
Desoxycholsäure[1]) . . .	172°	392.56	$[\alpha]_D^{20} = +57{,}0°$ (Äthanol)	+22300°
α-Lago-desoxycholsäure[2])	156°	392,56	$[\alpha]_D^{22} = +80{,}2°$ (90% Äthanol)	+31400°
Desoxycholsäure-methylester	79°	406,64	$[\alpha]_D^{16} = +54{,}3°$ (90% Äthanol)[3])	+22100°
α-Lago-desoxycholsäure-[2]) methylester	107°	406,64	$[\alpha]_D^{18} = +74°$ (90% Äthanol)	+30100°

Wie daraus ersichtlich, zeigt sowohl die freie α-Lago-desoxycholsäure wie ihr Methylester eine um etwa 20° stärkere Rechtsdrehung als Desoxycholsäure und ihr Methylester.

Nun ist aber ein anderes Paar von Epimeren bekannt, die sich nach ihrer Herstellungsart sicherlich nur durch die räumliche Lage der Hydroxylgruppen in 12-Stellung voneinander unterscheiden. Es ist dies der Ätio-desoxycholsäure-methylester (III)[4]) und der 12-*epi*-Ätio-desoxycholsäure-methylester (IV)[5])[6]). Der erstere (III) ist durch systematischen Abbau von Desoxycholsäure (I) gewonnen

[1]) *H. Wieland, H. Sorge*, Z. physiol. Ch. **97**, 1 (1916).

[2]) *S. Kishi*, Z. physiol. Ch. **238**, 210 (1936).

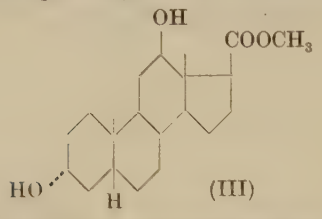
[3]) Dieser Wert wurde von Herrn Dr. *C. W. Shoppee* in unserem Institut bestimmt, um einen genauen Vergleich mit demjenigen von *S. Kishi* zu haben, obgleich Äthanol als Lösungsmittel für Methylester nicht ideal ist.

[4]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn*, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).

[5]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 828 (1938).

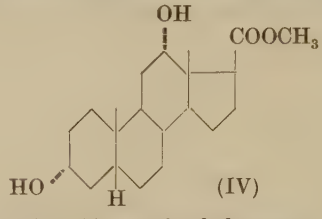
[6]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn*, Am. Soc. **61**, 1614 (1939).

worden, und zwar auf einem Wege, der die Epimerisierung in 12-Stellung weitgehend unwahrscheinlich macht. Man kann daher mit



(III)

3α,12β-Dioxy-ätio-cholansäure-methylester (Ätio-desoxycholsäure-methylester)



(IV)

3α,12α-Dioxy-ätio-cholansäure-methylester (12-*epi*-Ätio-desoxycholsäure-methylester)

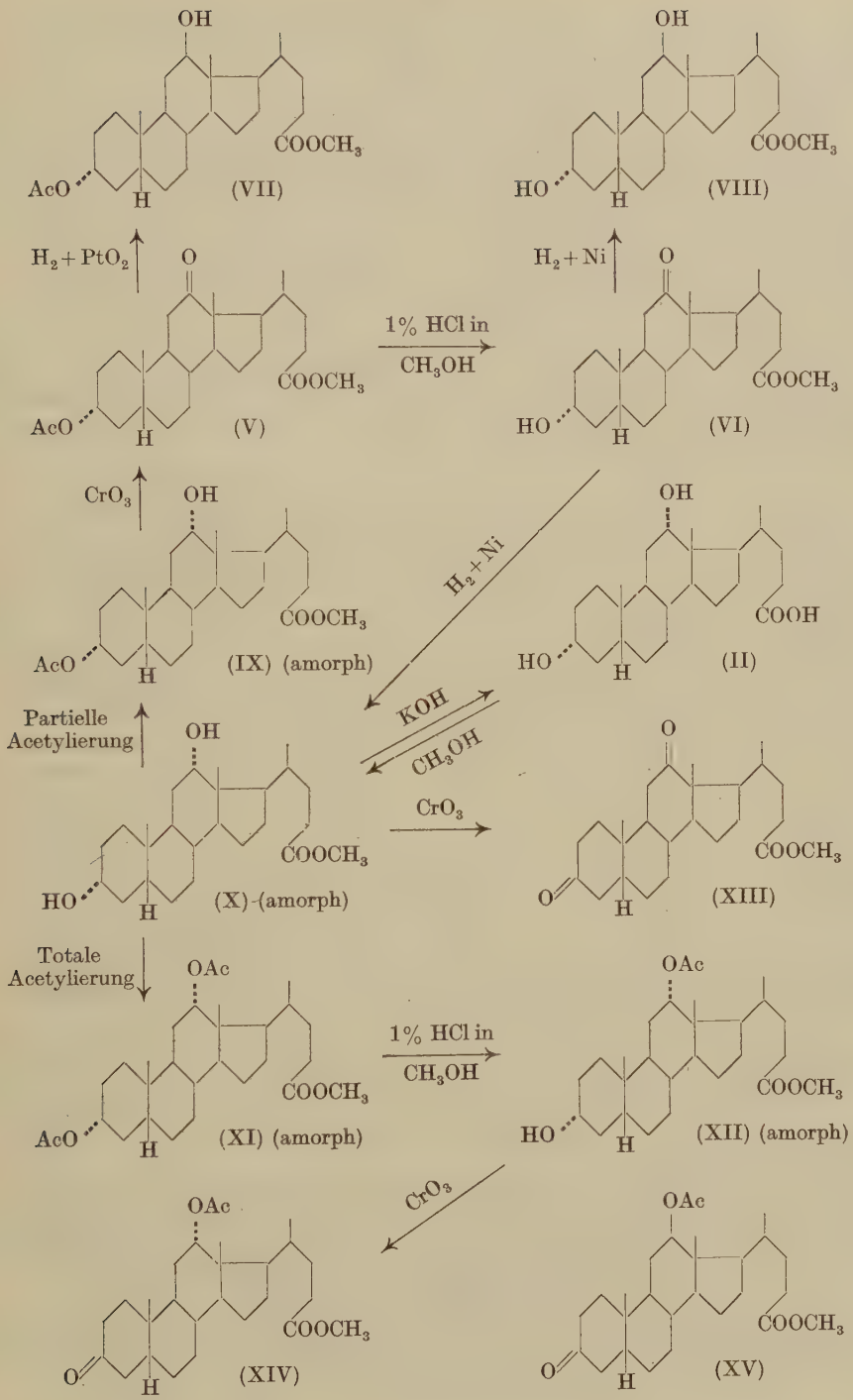
grosser Sicherheit annehmen, dass er im räumlichen Bau der Desoxycholsäure durchaus entspricht. Wir erteilen ihm daher die Raumformel (III) und bezeichnen ihn als 3α,12β-Dioxy-ätio-cholansäure-methylester. Der isomere 3α,12α-Dioxy-ätio-cholansäure-methylester (IV) wurde zuerst durch Abbau von Digoxigenin erhalten[1]); später konnten *Mason* und *Hoehn*[2]) zeigen, dass er sich von (III) lediglich durch die räumliche Lage der Hydroxylgruppe in 12-Stellung unterscheidet. Vergleicht man die spez. Drehungen dieser Ester, so ergibt sich Folgendes (Tabelle II):

Tabelle II.

Substanz	Smp.	Mol.-Gewicht	Spezifische Drehung	Molekul. Drehung $[M]_D$
Ätio-desoxycholsäure-methylester (III)[3]) . .	115° dann 145°	350,5	$[\alpha]_D^{13} = +106{,}5° \pm 3°$ (Methanol[4])	+37300°
12-*epi*-Ätio-desoxycholsäure-methylester(IV)[1])[2])	180°	350,5	$[\alpha]_D^{24} = +38{,}9° \pm 3°$ (Methanol)[2])	+13600°

Danach zeigt also der 12-epi-Ester (IV) für Natriumlicht eine um etwa 68° niedrigere Drehung als der Ester (III). Das Paar (III)—(IV) verhält sich somit gerade umgekehrt wie das vermeintliche Paar (I)—(II). Dies widerspricht den sonst gebräuchlichen Regeln der optischen Superposition. Falls diese in der Sterinreihe nicht ganz ungültig sind, so war zu vermuten, dass einer der zum Vergleich herbeigezogenen Stoffe nicht die Konstitution besitzt, die ihm bisher zugeschrieben wurde. Da wir die Formeln der Stoffe (III) und (IV) für zuverlässig hielten, glaubten wir, dass noch am ehesten die Formulierung der α-Lago-desoxycholsäure von *S. Kishi* falsch sein könnte. Dies liess sich durch Teilsynthese der wirklichen 12-*epi*-Desoxy-chol-

[1]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 828 (1938).
[2]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn*, Am. Soc. **61**, 1614 (1939).
[3]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn*, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).
[4]) Von Herrn Dr. *C. W. Shoppee* im hiesigen Institut bestimmt.


OH
COOCH3
AcO
H
(VII)
OH
COOCH3
HO
H
(VIII)
H2 + PtO2
O
COOCH3
AcO
H
(V)
1% HCl in
CH3OH
H2 + Ni
O
COOCH3
HO
H
(VI)
CrO3
OH
COOCH3
AcO
H
(IX) (amorph)
H2 + Ni
OH
COOH
HO
H
(II)
Partielle
Acetylierung
OH
COOCH3
HO
H
(X)-(amorph)
KOH
CH3OH
CrO3
O
COOCH3
O
H
(XIII)
Totale
Acetylierung
OAc
COOCH3
AcO
H
(XI) (amorph)
1% HCl in
CH3OH
OAc
COOCH3
HO
H
(XII) (amorph)
CrO3
OAc
COOCH3
O
H
(XIV)
OAc
COOCH3
O
H
(XV)

säure (II) bewiesen. Diese Säure konnte relativ leicht durch Hydrierung des 3α-Oxy-12-keto-cholansäure-methylesters (VI)[1]) bereitet werden.

Wird die Hydrierung des 3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylesters (V)[2]) in Eisessig mit Platinoxyd durchgeführt, so entsteht fast ausschliesslich der bekannte krystallisierte 3α-Acetoxy-12β-oxy-cholansäure-methylester (VII)[2]), der sich von der gewöhnlichen Desoxycholsäure (I) ableitet. Hydriert man jedoch den 3α-Oxy-12-keto-cholansäure-methylester (VI)[1]) in Methanol mit *Raney*-Nickel, so bildet sich ein Gemisch, das wenig Desoxycholsäure-methylester (VIII) und viel 12-*epi*-Ester (X) enthält, das aber für eine Trennung wenig geeignet ist. Vollständige Verseifung dieses Gemisches ergibt ein Gemisch der Säuren (I) und (II), das sich durch fraktionierte Krystallisation trennen lässt. Dabei wird vorwiegend die neue Säure (II) gewonnen.

Die so bereitete 3α,12α-Dioxy-cholansäure (II) besitzt einen Schmelzpunkt von 186—188° und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{17} = +38{,}4^0 \pm 2^0$ (c = 1,35 in Dioxan). Ihr Methylester (X) sowie das Diacetat desselben (XI) krystallisierten bisher nicht. Die spez. Drehungen dieser amorphen Stoffe sind daher nur mit Vorsicht für Vergleiche zu benützen. Die Oxydation des Methylesters (X) mit Chromsäure lieferte, wie erwartet, den bekannten 3,12-Diketo-cholansäure-methylester (XIII), was für die Konstitution beweisend ist. Partielle Verseifung von (XI) mit 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur ergab den ebenfalls amorphen 3α-Oxy-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XII). Aus diesem wurde jedoch durch Oxydation der krystallisierte 3-Keto-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XIV) gewonnen. Da der in 12-Stellung epimere 3-Keto-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (XV)[2]) ebenfalls gut krystallisiert, so ist damit ein weiteres Stoffpaar der Gallensäurereihe in reiner Form zugänglich, das sich lediglich durch Epimerie einer Acetoxy-Gruppe in 12-Stellung voneinander unterscheidet und für den Vergleich der spez. Drehungen geeignet ist.

Aus der Zusammenstellung der Schmelzpunkte und spez. Drehungen in Tabelle III ergibt sich folgendes:

1. Die α-Lago-desoxycholsäure ist von 3α,12α-Dioxy-cholansäure (12-*epi*-Desoxycholsäure) (II) verschieden. Sie muss eine andere Konstitution besitzen.

2. Die 12α-Oxy-Verbindungen der Gallensäurereihe zeigen eine um etwa 10—12° negativere Drehung als die 12β-Oxy-Verbindungen. Bei den 12-Acetoxy-Verbindungen ist ein noch grösserer Unterschied von etwa 38° in derselben Richtung festzustellen.

[1]) *J. Sawlewicz, T. Reichstein,* Helv. **20**, 992 (1937), vgl. *T. Reichstein, M. Sorkin,* Helv. **25**, 797 (1942).

[2]) *T. Reichstein, M. Sorkin,* Helv. **25**, 797 (1942).

Tabelle III.

Substanz	Smp.	Mol.-Gewicht	Spezifische Drehung	Molekul. Drehung $[M]_D$
3α,12α-Dioxy-cholansäure (II) (12-*epi*-Desoxycholsäure)	186°	392,56	$[\alpha]_D^{17} = +38{,}4° \pm 2°$ (Dioxan)[1]	+15100°
3α,12β-Dioxy-cholansäure (I) (Desoxycholsäure)	176°	392,56	$[\alpha]_D^{19} = +47{,}7° \pm 2°$ (Dioxan)[2]	+18700°
			$[\alpha]_D = +57°$ (Äthanol)[3]	+22300°
α-Lago-desoxycholsäure	156°	392,56	$[\alpha]_D^{22} = +80{,}2°$ (90% Äthanol)[4]	+31500°
3α,12α-Dioxy-cholansäure-methylester (12-*epi*-Desoxycholsäure-methylester) (X)	amorph	406,6	$[\alpha]_D^{17} = +43{,}6° \pm 2°$ (Aceton)[1]	+17700°
3α,12β-Dioxy-cholansäure-methylester (Desoxycholsäure-methylester) (VIII)	80°	406,6	$[\alpha]_D^{19} = +55{,}8° \pm 1°$ (Aceton)[2]	+22700°
			$[\alpha]_D^{16} = +54{,}3° \pm 2°$ (90% Äthanol)[5]	+22100°
α-Lago-desoxycholsäure-methylester	107°	406,6	$[\alpha]_D^{18} = +74°$ (90% Äthanol)[4]	+30000°
3α,12α-Diacetoxy-cholansäure-methylester (12-*epi*-Desoxycholsäure-methylester-diacetat) (XI)	amorph	490,7	$[\alpha]_D^{17} = +56{,}8 \pm 2°$ (Aceton)[1]	+27900°
3α,12β-Diacetoxy-cholansäure-methylester (Desoxycholsäure-methylester-diacetat)[6]	118°	490,7	$[\alpha]_D^{22} = +94{,}4° \pm 2°$ (Aceton)[1]	+46300°
3-Keto-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XIV)	110°	446,6	$[\alpha]_D^{16} = +44{,}1° \pm 2°$ (Aceton)[1]	+19700°
3-Keto-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (XV)	120°	446,6	$[\alpha]_D^{17} = +83{,}0° \pm 1{,}5°$ (Aceton)[2]	+37100°

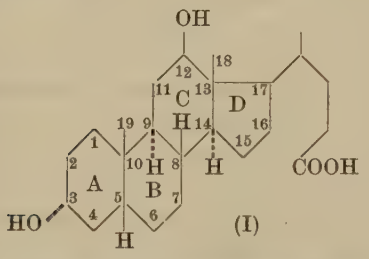
Bei den Ätiosäuren (vgl. weiter oben) dreht die 12β-Oxy-Verbindung ebenfalls stärker positiv als die 12α-Oxy-Verbindung, jedoch ist

[1]) Vgl. experimenteller Teil dieser Arbeit.
[2]) *T. Reichstein, M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).
[3]) *H. Wieland, H. Sorge*, Z. physiol. Ch. **97**, 1 (1916).
[4]) *S. Kishi*, Z. physiol. Ch. **238**, 210 (1936).
[5]) Dieser Wert wurde von Herrn Dr. *C. W. Shoppee* in unserem Institut bestimmt.
[6]) *H. Wieland, W. Kapitel*, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932).

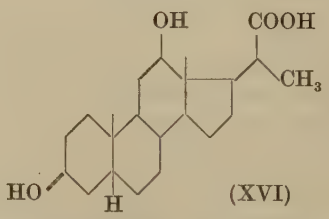
der Unterschied beträchtlich grösser, was nur zum Teil durch das kleinere Molekulargewicht bedingt ist.

Beim Versuch zur Bereitung weiterer krystallisierter Derivate wurde der amorphe 3α,12α-Dioxy-cholansäure-methylester (X) noch partiell acetyliert. Der entstehende 3α-Acetoxy-12α-oxy-cholansäure-methylester (IX) liess sich jedoch nicht krystallisieren. Dass er in dem gewonnenen Rohprodukt wirklich enthalten ist, folgt aus der Tatsache, dass dieses bei der Oxydation mit Chromsäure in etwa 50—60% Ausbeute reinen 3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (V) lieferte. Dies ist ein zusätzlicher Beweis für die Konstitution der Säure (II). Auch die partielle Acetylierung von (II) lieferte die rohe 3α-Acetoxy-12α-oxy-cholansäure nur in amorpher Form. Schliesslich wurde noch versucht, den Monotosyl-ester von (X) zu bereiten, da das entsprechende Derivat von (VIII)[1]) ausgezeichnet krystallisiert, doch blieb auch hier das entsprechende Produkt amorph. Die von der 12-*epi*-Säure (II) sich ableitenden Derivate zeigen somit ganz allgemein sehr geringe Krystallisationstendenz.

Um den beiden epimeren Reihen eindeutige Raumformeln und Bezeichnungen zuordnen zu können, wurde die von *G. Giacomello*[2]) für Desoxycholsäure vorgeschlagene Raumformel (I) benützt, die er durch Auswertung röntgenologischer Messungen an Desoxycholsäure sowie an Choleinsäuren durch *Patterson*-Projektionen und *Fourrier*-Analyse abgeleitet hat und die hier nochmals detailliert wiedergegeben wird.



(I)



(XVI)

Die vor der durch das relativ flach gebaute[3])[4]) 4-Ring-System gebildeten Fläche, die im Mittel als in der Tafelebene liegend zu denken ist, befindlichen Substituenten sind dabei mit ausgezogenem Valenzstrich, die hinter dem 4-Ring-System liegenden durch einen punktierten Valenzstrich gekennzeichnet. Während der räumliche Bau des 4-Ring-Systems bereits früher, hauptsächlich auf Grund der eingehenden röntgenographischen Messungen von *Bernal*[3]) sowie chemi-

[1]) *J. Barnett, T. Reichstein,* Helv. **21**, 926 (1938).

[2]) *G. Giacomello,* G. **69**, 790 (1939). Vgl. auch Atti Accad. Lincei, Rend. [6], **27**, I, 101 (1938) sowie Pontificia Acc. Sc. 1938.

[3]) Lit. vgl. *D. Crowfoot, J. D. Bernal,* Chem. Weekbl. **34**, 19 (1937).

[4]) Siehe Fussnote [1]) S. 925.

scher Methoden[1]) weitgehend aufgeklärt werden konnte[2]), wird hier über die räumliche Lage der uns interessierenden Gruppen etwas ausgesagt. Nach *Giacomello* befinden sich also die 12-ständigen Hydroxylgruppen, die Methylgruppe Nr. 18 sowie die lange Seitenkette an C_{17} auf derselben Seite der Molekel.

Es wäre interessant, das mit physikalischen Methoden erhaltene Ergebnis auf chemischem Wege zu prüfen, was jedoch bei den Säuren (I) und (II) nicht ganz einfach ist.

Als erster Versuch für eine solche Prüfung wurde die Verseifungsgeschwindigkeit der 12-ständigen Acetylgruppe bei den beiden krystallisierten 3-Keto-12-acetoxy-cholansäure-methylestern (XIV) und (XV) verglichen. Ohne Anspruch auf Präzision[3]) liess sich leicht feststellen, dass der Epi-ester (XIV) merklich leichter verseifbar ist als der in 12-Stellung stereoisomere Stoff (XV), der sich von der gewöhnlichen Desoxycholsäure ableitet. Bei letzterem ist also die 12-ständige Acetylgruppe stärker „gehindert". Schwerer ist hingegen die Deutung dieses Ergebnisses, da es kaum abzuschätzen ist, ob der „abschirmende" Einfluss der Methylgruppe Nr. 18 oder derjenige der Methingruppe Nr. 17 mit ihrem grossen Substituenten stärker ist. Sicher steht hingegen fest, dass die Länge der Seitenkette am C_{17} auf die Verseifungsgeschwindigkeit der 12 β-ständigen Acetoxygruppe in Desoxycholsäure und ihren Abkömmlingen von grossem Einfluss ist, da sie bei der entsprechenden Ätiosäure[4]) oder beim 3 α-Oxy-12 β-acetoxy-pregnanon-(20)[5]), deren 12-ständige Acetoxygruppe dieselbe räumliche Lage besitzt, wieder viel leichter verseift wird[4]). Dieser starke Einfluss der Seitenkette wäre am besten verständlich, wenn sich die 12-ständige Hydroxylgruppe und die Methingruppe Nr. 17 in cis-Stellung zueinander befinden (also OH und Methyl Nr. 18 trans-ständig), immerhin kann er auch mit der Formulierung nach (I) in Einklang gebracht werden, wenn man mit *Giacomello* annimmt, dass auch die lange Seitenkette auf derselben Seite des Ringsystems angeordnet ist. Eine bessere Kontrolle sollte die analoge Bestimmung der Verseifbarkeit der 12-Acetoxygruppe bei einem analogen isomeren Paar ergeben, das in 17-Stellung gar keinen Substituenten trägt, da dann der „abschirmende" Einfluss der Methylgruppe Nr. 18 am grössten sein sollte, doch ist ein solches Paar bisher noch unbekannt.

---

[1]) *L. Ruzicka, M. Furter, G. Thomann*, Helv. **16**, 327 (1933); *L. Ruzicka, H. Brünger, E. Eichenberger, J. Meyer*, Helv. **17**, 1407 (1934). Vgl. frühere Lit. daselbst.

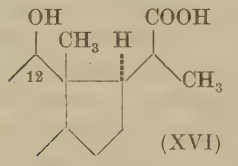
[2]) Die hier besonders interessierende trans-Verknüpfung der Ringe C und D ist inzwischen von *K. Dimroth, H. Jonsson*, B. **74**, 520 (1941) sichergestellt worden.

[3]) Genauere Messungen finden sich in der demnächst erscheinenden Dissertation *H. Gubser*, Zürich.

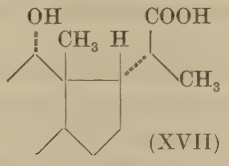
[4]) Vgl. spätere Mitteilungen.

[5]) *M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller*, A. P. 2 142 170; C. **1939**, II, 170; *T. Reichstein, E. v. Arx*, Helv. **23**, 747 (1940).

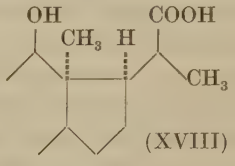
Von der Desoxycholsäure weiss man[1]), dass sie durch starke Erwärmung in ein Lacton übergeführt werden kann, bei dessen Bildung die Carboxylgruppe sich mit der 12-ständigen Oxygruppe unter Bildung eines 8-gliedrigen Ringes lactonisiert. Wegen der Grösse dieses Ringes ist diese Reaktion zur Entscheidung von stereochemischen Fragen ungeeignet. Ein deutlicheres Resultat wäre von einem niederen Homologen, insbesondere von der Bis-nor-desoxycholsäure[2]) (XVI) zu erwarten. Diese Säure besitzt eine δ-ständige Hydroxylgruppe und müsste bei der Lactonisierung einen 6-Ring (XIX) liefern, der sich bekanntlich äusserst leicht bildet, wenn die räumliche Lage der reagierenden Gruppen günstig ist. Besonders leicht müsste sich eine Säure lactonisieren, der eine der räumlichen Teilformeln (XVII) oder (XVIII)[3]) zukäme. Aber auch von der Säure (XVI) sollte, wie man sich am Raummodell leicht überzeugen kann, die Bildung eines



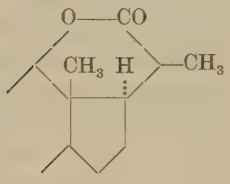
(XVI)



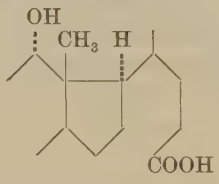
(XVII)



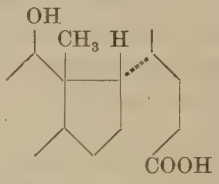
(XVIII)



(XIX)



(XX)



(XXI)

Lactons (XIX) relativ leicht möglich sein. Wir prüften nun das Verhalten der Bis-nor-desoxycholsäure und fanden, dass sie weder durch zweistündiges Kochen in Tetralin noch durch Vakuum-Destillation bei 300° ein Lacton liefert. Dies spricht eher dafür, dass sich die Substituenten in 12- und 17-Stellung auf verschiedenen Seiten des Ringes befinden und Desoxycholsäure somit eine der zwei Teilformeln (XX) oder (XXI) besitzt. Da ein solches negatives Ergebnis jedoch nicht geeignet ist, als Grundlage für Raumformeln zu dienen, so soll die oben genannte Nomenklatur unter Zugrundelegung der Resultate von *Giacomello* benützt werden. Es ist vorgesehen, diesen Punkt weiter abzuklären durch Versuche zur Bereitung der 12-*epi*-Bis-nor-desoxycholsäure. Falls diese sich leicht lactonisiert, so bedarf die Formel (I) einer Revision[4]). Der verschiedene Verlauf der Hydrierung

[1]) *H. Wieland, O. Schlichting,* Z. physiol. Ch. **150**, 267 (1925).

[2]) *W. M. Hoehn, H. L. Mason,* Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

[3]) Formel (XVIII) braucht hier nicht berücksichtigt zu werden, da die Konfiguration an C_{13} bzw. die Lage der Methylgruppe Nr. 18 weitgehend gesichert ist.

[4]) Auf Grund von Vergleichen der optischen Aktivität geeigneter Hilfsstoffe lässt sich jetzt schon angeben, dass dann Formel (XXI) die wahrscheinlichste wäre.

des Esters (V) in saurem und neutralem Medium wurde zur Diskussion von Konfigurationsfragen hier absichtlich nicht berücksichtigt, da bei so weitgehend substituierten Ketonen die Anwendung der *Auwers-Skita*'schen Regel, die von *L. Ruzicka*[1]) erfolgreich für Zuordnungen bei der 3-ständigen Hydroxylgruppe benützt wurde, sich hier nicht auf klare Grundlagen stützen lässt.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.)

Hydrierung des 3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylesters (V) mit Platin in Eisessig.

In einem 50 cm³ fassenden Hydrierungskolben wurde die Lösung von 910 mg 3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylesters (V)[2]) vom Smp. 154—155° in 7 cm³ reinstem Eisessig mit 94 mg $PtO_2 \cdot H_2O$ bei 16° in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 17 Stunden waren 72,5 cm³ Gas aufgenommen, und die Hydrierung stand still (ber. für $PtO_2 \cdot H_2O$ 18,6 cm³; für Substanz 47,2 cm³; total 65,8 cm³). Es wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der krystalline Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Die beim Stehen ausgeschiedenen Krystalle wurden abgenutscht und mit Äther und Petroläther gewaschen. Die Mutterlauge gab nach Einengen und Zusatz von Petroläther noch weitere Mengen. Total wurden 770 mg Krystalle vom Smp. 124—127° erhalten, die sich nach Mischprobe als 3α-Acetoxy-12β-oxy-cholansäure-methylester (VII)[2]) erwiesen. Die Mutterlauge lieferte noch kleine Mengen etwas niedriger schmelzender Krystalle, doch war es nicht möglich, ein Isomeres darin nachzuweisen.

3α, 12α-Dioxy-cholansäure (12-*epi*-Desoxycholsäure) (II).

10,25 g 3α-Oxy-12-keto-cholansäure-methylester (VI)[3]) vom Smp. 110—112° wurden in 50 cm³ reinstem Methanol gelöst, mit dem aus 10 g Nickel-Aluminium-Legierung[4]) bereiteten und mit Wasser und Methanol gewaschenen *Raney*-Nickel[5]) versetzt, das mit weiteren 60 cm³ Methanol in den Kolben gespült wurde, und bei 16° hydriert. Die anfangs ziemlich rasche Gasaufnahme nahm innerhalb 4—5 Stunden ständig ab und blieb nach Verbrauch von 571 cm³ (ber. 547 cm³) völlig stehen. Es wurde filtriert, mit Methanol nachgewaschen,

[1]) Helv. **17**, 1407 (1934).

[2]) *T. Reichstein, M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).

[3]) *J. Sawlewicz, T. Reichstein*, Helv. **20**, 992 (1937), vgl. *T. Reichstein, M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).

[4]) Dies Material wurde uns von Herrn *M. Raney*, Chattanooga, Tenn., freundlichst zur Verfügung gestellt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

[5]) *L. Covert, H. Adkins*, Am. Soc. **54**, 4116 (1932).

das Filtrat auf ein kleines Volumen eingeengt und längere Zeit bei 0° stehen gelassen. Durch Animpfen mit Desoxycholsäure-methylester (VIII) konnte die Bildung von Krystallen angeregt werden, die durch Verdünnen mit etwas mehr Methanol und starke Kühlung möglichst vervollständigt wurde. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit Methanol von −80° nachgewaschen. Sie schmolzen bei 80° und erwiesen sich nach Mischprobe als Desoxycholsäure-methylester (VIII). Die Ausbeute war gering.

Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft und eine Probe (1 g Syrup) durch 3-stündiges Erhitzen mit 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Essigsäure-anhydrid auf dem siedenden Wasserbad acetyliert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieb ein Syrup, der nicht krystallisierte und der eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{23} = +63{,}2^0 \pm 1^0$ (c = 3,782 in Aceton) zeigte.

94,6 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 2$ dm; $\alpha_D^{23} = +4{,}78^0 \pm 0{,}05^0$.

Desoxycholsäure-methylester-diacetat (Smp. 118°) zeigte in Aceton eine spez. Drehung[1]) von: $[\alpha]_D^{22} = +94{,}4^0 \pm 2^0$, woraus hervorgeht, dass bei der Hydrierung ein Stoff mit geringerer Drehung entstanden ist.

Die Hauptmenge des syrupösen Hydrierungsproduktes (10 g) wurde hierauf mit der Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Wasser und 125 cm³ Methanol 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum abgedampft und die wässrige Lösung zur Entfernung eventueller Neutralteile einmal mit Äther ausgeschüttelt. Die alkalisch-wässrige Phase wurde hierauf mit 600 cm³ frischem Äther überschichtet und unter energischem Schütteln mit 2-n. Salzsäure bis zur deutlich kongosauren Reaktion versetzt. Nach Trennung der Schichten wurde die wässrige Phase noch einmal mit Äther ausgeschüttelt, die ätherischen Lösungen zweimal mit je 50 cm³ Wasser gewaschen, kurz über Natriumsulfat getrocknet, dann abgegossen und zur Krystallisation stehen gelassen. Zur Trennung der beiden Isomeren bewährte sich bisher die fraktionierte Krystallisation aus Äther am besten. Es hängt von Zufällen ab, welche Säure zuerst auskrystallisiert, da die Desoxycholsäure schwerer löslich, aber in kleineren Mengen vorhanden ist als die 12α-Säure. Sobald reine Proben vorliegen, kann aus der nicht zu stark übersättigten Lösung meist durch Impfen die Abscheidung einer reinen Form erreicht werden. Die Mutterlaugen wurden eingeengt und wenn nötig nochmals geimpft. Eine gewisse Unterscheidung ist bereits durch den Krystallhabitus möglich, da die Krystalle der *epi*-Säure viel gröber sind. Zur sicheren Entscheidung

[1]) Von Herrn Dr. *J. Press* im hiesigen Institut bestimmt.

wurde jede Fraktion durch die Mischprobe geprüft. Gemische sind durch nochmaliges Umkrystallisieren möglichst zu zerlegen. Insgesamt wurden 1,6 g reine Desoxycholsäure (I) und 3,5 g reine *epi*-Säure (II) sowie knapp 5 g ungetrenntes Gemisch erhalten. Zur sicheren Charakterisierung der Desoxycholsäure wurde sie mit Diazomethan methyliert und der sofort krystallisiert erhaltene Methylester (Smp. 79°) durch 3-stündiges Erhitzen mit Pyridin und Essigsäureanhydrid acetyliert. Das krystallisierte Acetat schmolz bei 118° und gab mit authentischem Desoxycholsäure-methylester-diacetat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die *epi*-Säure (II) wurde aus Aceton umkrystallisiert und in farblosen, sechskantigen Prismen erhalten, die bei 186—188° schmolzen. Die Mischprobe mit reinster, bei 176—177° schmelzender Desoxycholsäure schmolz bei 130—170°, gab also eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Die Säure scheint Lösungsmittel bedeutend weniger festzuhalten als Desoxycholsäure und schmilzt daher stets nur einmal ohne merkbare vorherige Umwandlung. Das im Hochvakuum bei 60° getrocknete Produkt zeigt eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{17,5} = +38{,}4^0 \pm 2^0$ (c = 1,350 in Dioxan).

13,493 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17,5} = +0{,}52^0 \pm 0{,}02^0$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung nochmals analog nachgetrocknet.

3,942 mg Subst. gaben 10,61 mg CO_2 und 3,61 mg H_2O

$C_{24}H_{40}O_4$ (392,56) Ber. C 73,42 H 10,27%

Gef. „ 73,45 „ 10,25%

Methylester (X).

150 mg 3α,12α-Dioxy-cholansäure (II) wurden in 1 cm³ Methanol gelöst, auf 0° abgekühlt und mit so viel ätherischer Diazomethanlösung versetzt, dass die Mischung nach 10 Minuten noch deutlich gelb war. Dann wurde mit 30 cm³ Äther in einen Scheidetrichter gespült, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Ester konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden und stellte ein farbloses Glas dar. Nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° betrug die spez. Drehung $[\alpha]_D^{17,5} = +43{,}6^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 1,89 in Aceton).

47,3 mg zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17,5} = +0{,}825^0 \pm 0{,}02^0$.

3α, 12α-Diacetoxy-cholansäure-methylester (XI).

1,4 g des im Vakuum getrockneten amorphen 3α,12α-Dioxycholansäure-methylesters (X) wurden in 3 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 90 cm³ Äther auf-

genommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden, auch nicht nach chromatographischer Reinigung. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 80°: $[\alpha]_D^{17} = +56{,}8^0 \pm 2^0$ (c = 1,495 in Aceton).

37,4 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}85^0 \pm 0{,}02^0$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,923 mg Subst. gaben 10,19 mg CO_2 und 3,26 mg H_2O

$C_{29}H_{46}O_6$ (490,65) Ber. C 70,98 H 9,45%

Gef. „ 70,89 „ 9,30%

3,12-Diketo-cholansäure-methylester (XIII)[1]) aus (X).

117 mg amorpher 3α,12α-Dioxy-cholansäure-methylester (X) wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 2,6 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 52 mg CrO_3) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Einengen im Vakuum bei 30° Badtemperatur wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene sowie über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde stark eingeengt und mit Petroläther versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle schmolzen nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 133—135° und gaben bei der Mischprobe mit einer authentischen Probe von 3,12-Diketo-cholansäure-methylester keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +90{,}9^0 \pm 4^0$ (c = 0,495 in Aceton). Die authentische Probe zeigte in Aceton eine spez. Drehung[2]) von: $[\alpha]_D^{18} = +89{,}3^0 \pm 2^0$.

3α-Oxy-12α-acetoxy-cholansäure und -methylester (XII).

0,96 g des amorphen Diacetats (XI) wurden in 35 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 0,49 g Kaliumcarbonat in 6 cm³ Wasser versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit etwas Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,5 g 3α-Oxy-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XII) als farbloses Glas.

Die alkalische Lösung wurde hierauf angesäuert und die nebenher entstandene freie 3α-Oxy-12α-acetoxy-cholansäure mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die erhaltene rohe Säure wog 350 mg und stellte ein farbloses Harz dar, das bisher nicht krystallisiert werden konnte.

[1]) *T. Reichstein, M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).

[2]) Von Herrn Dr. *A. Lardon* in unserem Institut bestimmt.

3-Keto-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XIV).

0,5 g amorpher 3α-Oxy-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XII) wurden in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 5,55 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (1 Mol) versetzt und 26 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene, sowie über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte nach Einengen und Zusatz von etwas Petroläther farblose, sechseckige Plättchen vom Smp. 108—111°. Die Mutterlauge gab nach chromatographischer Reinigung noch eine weitere Menge derselben Krystalle. Diese wurden nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und schmolzen hierauf bei 109—111°. Die Mischprobe mit dem bekannten bei 122—123° schmelzenden 3-Keto-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (XV)[1]) schmolz bei 88—110°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +44{,}1^0 \pm 2^0$ (c = 1,252 in Aceton).

12,531 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0{,}55^0 \pm 0{,}02^0$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,055 mg Subst. gaben 10,77 mg CO_2 und 3,45 mg H_2O

$C_{27}H_{42}O_5$ (446,60) Ber. C 72,60 H 9,48%
Gef. „ 72,48 „ 9,77%

Vergleich der Verseifungsgeschwindigkeit der 12-ständigen Acetoxy-Gruppen bei den isomeren Estern (XIV) und (XV).

Prinzip. 3-Keto-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XIV) und 3-Keto-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (XV) wurden nebeneinander unter genau gleichen Bedingungen mit überschüssiger methylalkoholischer Kalilauge verseift. Dann wurde mit Säure zurücktitriert. Um Fehlschlüsse zu vermeiden, mussten Bedingungen gewählt werden, unter denen die viel leichter verseifbare Methylester-Gruppe in jedem Falle ganz, die 12-ständige Acetoxyl-Gruppe jeweils aber nur teilweise abgespaltet wird, also solche, unter denen pro Mol Substanz zwischen 1 und 2 Mol Alkali verbraucht werden. Durch Vorversuche liess sich feststellen, dass diese Voraussetzung bei 15 bis 90 Minuten langem Kochen der beiden Substanzen mit einem etwa 10-fachen Überschuss einer ca. 0,5-n. Kaliumhydroxyd-Lösung in Methanol erfüllt wird.

Ausführung. Die Lauge wurde bereitet durch Lösen von 3 g festem Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Wasser und 98 cm³ Methanol. Pro 20—30 mg Substanz, die sich in einem Jenaer Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler befanden, wurden 0,8—1 g dieser

[1]) *T. Reichstein, M. Sorkin,* Helv. **25**, 797 (1942).

Lauge (auf ± 1 mg genau) eingewogen, was einem grossen Überschuss (ca. 10 Mol) entspricht, und nach Aufsetzen des Rückflusskühlers und Natronkalkverschlusses die angegebene Zeit gekocht. Dann wurde rasch abgekühlt und nach Zusatz von Phenolphtalein mit 0,1-n. Salzsäure zurücktitriert. Als Vergleich diente eine zu gleicher Zeit eingewogene und genau gleich vorbehandelte Menge derselben Lauge, da deren Titer sich beim Stehen ziemlich rasch ändert. Die Tabelle IV zeigt die Resultate nach Kochdauern von 15, 55 und 85 Minuten.

Tabelle IV.

Substanz	Einwage		Koch-zeit in Min.	KOH-Verbrauch		Von 12-ständig. Acetoxyl-gruppe verseift
	in mg	in Mol $\times 10^{-4}$		Mol $\times 10^{-4}$	Mol KOH pro Mol Substanz	
β-Verb. (XV)	30,7	0,69	15	0,90	1,30	0,30 Mol
α-Verb. (XIV)	21,0	0,47	15	0,85	1,77	0,77 Mol
β-Verb. (XV)	30,7	0,69	55	0,94	1,36	0,36 Mol
α-Verb. (XIV)	23,1	0,52	55	0,95	1,83	0,83 Mol
β-Verb. (XV)	30,0	0,67	85	0,97	1,49	0,49 Mol
α-Verb. (XIV)	23,5	0,52	85	0,98	1,87	0,87 Mol

Die letzte Kolonne zeigt, dass die Verseifung der Acetoxygruppe bei der 12α-Verbindung viel schneller verläuft.

3α-Acetoxy-12α-oxy-cholansäure-methylester (IX).

800 mg im Vakuum getrockneter 3α,12α-Dioxy-cholansäure-methylester (X) wurden in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wurde durch den Kühler innerhalb ½ Stunde die Lösung von 256 mg Essigsäure-anhydrid in 1 cm³ Benzol zugetropft und zum Schluss noch weitere 2 Stunden gekocht. Dann wurde im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand (880 mg) konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (V) aus (IX).

880 mg des amorphen 3α-Acetoxy-12α-oxy-cholansäure-methylesters (IX) wurden in 4 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 6,86 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 1 Mol CrO_3) versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf noch freies Chromtrioxyd nachweisbar war. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung

wurde eingeengt und mit Petroläther versetzt, worauf bald Krystallisation eintrat. Da das Produkt nicht scharf schmolz, wurde die ganze Menge (inkl. Mutterlaugen) über 27,5 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Aus den mit Benzol- Petroläther-Gemischen (1:9)—(1:3) eluierbaren Anteilen wurden 500 mg Krystalle erhalten, die bei 152—154° schmolzen und sich nach Mischprobe als 3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (V) erwiesen. Die mit absolutem Benzol und Benzol-Äther-Gemischen eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 150 mg Krystalle vom Smp. 133—135°, die nach Mischprobe mit 3,12-Diketocholansäure-methylester identisch waren. Das Rohprodukt (IX) enthielt somit noch etwas 3α,12α-Dioxy-cholansäure-methylester (X).

Partielle Acetylierung der 12-*epi*-Desoxycholsäure.

315 mg 12-*epi*-Desoxycholsäure (II) vom Smp. 186—188° wurden in einem Schliffkölbchen in 3 cm³ reinstem Eisessig gelöst und auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde unter Feuchtigkeitsausschluss durch den aufgesetzten Rückflusskühler innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 0,091 cm³ Acetanhydrid (1,2 Mol) in 20 cm³ reinstem Eisessig zugetropft und anschliessend weitere 1,5 Stunden erhitzt. Da sich das Reaktionsprodukt aus der stark eingeengten, mit Wasser bis zur Trübung angespritzten Eisessiglösung nicht krystallin abschied, wurde der Eisessig vollständig abgesaugt, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung intensiv mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert, stark eingeengt, mit Petroläther versetzt und bei 0° stehen gelassen, wobei nach einiger Zeit Krystallisation einsetzte. Die nach 2 Tagen abgenutschten Krystalle wurden aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Sie wogen 130 mg und erwiesen sich als unveränderte 12-*epi*-Desoxycholsäure. Das in der Mutterlauge befindliche Acetat konnte nicht krystallisiert werden.

Toluolsulfoester des 12-*epi*-Desoxycholsäure-methylesters.

312 mg amorpher, scharf getrockneter 12-*epi*-Desoxycholsäuremethylester (X) wurden in 0,4 cm³ Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt und mit einer Lösung von 155 mg reinem p-Toluolsulfochlorid in 0,3 cm³ Pyridin von Zimmertemperatur versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 20 Stunden wurde bei 0° mit 0,1 cm³ Wasser versetzt und weiter ¾ Stunden verschlossen stehen gelassen. Dann wurde viel Wasser zugegeben, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Petroläther versetzt. Auch nach langem Stehen bei 0° konnten keine Krystalle erhalten werden.

3-Keto-12α-oxy-cholansäure und 3-Keto-12α-oxy-cholansäure-methylester.

170 mg 3-Keto-12α-acetoxy-cholansäure-methylester (XIV) vom Smp. 109—111° wurden mit 4 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge durch 4½-stündiges Kochen unter Rückfluss auf dem Wasserbad verseift. Die hierauf wie üblich isolierte Säure stellte ein farbloses Harz dar und konnte bisher nicht krystallisiert werden. Eine Probe wurde mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Auch der Methylester liess sich nicht krystallisiert gewinnen.

Lactonisierungsversuche mit Bis-nor-desoxycholsäure (XVI).

1. Durch Kochen in Tetralin. 500 mg Bis-nor-desoxycholsäure (XVI)[1]) vom Smp. 195—200°[1]) wurden mit 30 cm³ frisch über Natrium destilliertem Tetralin 2 Stunden unter Rückfluss gekocht (Ölbad 220°). Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst und so oft mit verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt, bis diese beim Ansäuern keine Fällung mehr gab. Die hierauf mit Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess einen sehr geringen neutralen Rückstand, der im Hochvakuum destilliert wurde. Es ging nur eine sehr geringe Menge amorpher Substanz über, aus der sich kein definiertes Produkt isolieren liess. Die angesäuerten Sodaauszüge lieferten 486 mg Bis-nor-desoxycholsäure zurück, entsprechend 97 % der angewandten Menge, woraus hervorgeht, dass eine Lactonisierung nicht eingetreten ist.

2. Durch Vakuumdestillation. 206 mg Bis-nor-desoxycholsäure wurden in einem kleinen Wurstkolben im Vakuum bei 11 mm erhitzt, wobei durch die Kapillare Kohlendioxyd geleitet wurde. Erst bei einer Metallbadtemperatur von 300° machte sich Sublimation bemerkbar. Es wurde 2 Stunden auf dieser Temperatur gehalten und das Bad zum Schluss noch auf 340° aufgeheizt. Das teilweise krystalline Destillat wurde in Äther gelöst und durch häufiges Ausschütteln mit verdünnter Sodalösung in neutrale und saure Bestandteile zerlegt.

Die Neutralteile wogen 80 mg und waren bis auf wenige Flocken in Petroläther löslich. Da sie nicht krystallisierten, wurde über eine Säule von 2,4 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die Hauptmenge (54 mg) liess sich bereits mit reinem Petroläther eluieren. Diese Anteile rochen naphtalinartig und krystallisierten nicht. Möglicherweise handelt es sich um ein sauerstoffreies Decarboxylierungsprodukt. Anschliessend liess sich mit absolutem

[1]) *W. M. Hoehn, H. L. Mason*, Am. Soc. **60**, 1493 (1938), geben einen Schmelzpunkt von 195—202°, dann Wiedererstarren und erneutes Schmelzen bei 236—238° an. *J. Sawlewicz*, Roczniki Chemii, **18**, 755 (1938) gibt einen Smp. von 236—238°, nach Schäumen bei 195—205°.

Benzol noch etwas Material eluieren, das aus Äther-Petroläther krystallisierte. Die Krystalle schmolzen bei 150—175°, wogen aber nur 4 mg, sodass eine Untersuchung nicht möglich war.

Die aus den Sodaauszügen erhaltenen sauren Anteile (84 mg) krystallisierten aus Äther teilweise, schmolzen aber unscharf bei 220—254°. Eine Spitzenfraktion von 260—265° (16 mg) wurde für sich abgetrennt. Der Rest wurde mit analogen Säuren aus einem weiteren, unten erwähnten, bei 0,1 mm und 250—290° durchgeführten Sublimationsversuch vereinigt (zusammen 160 mg), mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und das Gemisch der Methylester (157 mg) über eine Säule von 4,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch nach der Durchlaufmethode getrennt. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen von 5—15 % Benzolgehalt liessen sich 37 mg Ester eluieren, die nicht krystallisierten. Bei 25—50 % Benzolgehalt wurden 29 mg Ester abgelöst, der in Petroläther leicht löslich war und aus Methanol Krystalle vom Smp. 105—110° lieferte. Derselbe Ester (Mischprobe) liess sich aus der bei 260—265° schmelzenden Säure erhalten. Reines Benzol sowie Benzol-Äther eluierten dann noch 35 mg Ester, der sich aus Äther-Petroläther umkrystallisieren liess und nach Sublimation im Hochvakuum bei 161—163° schmolz (Ausbeute 10 mg). Anschliessend konnten mit Äther sowie mit Chloroform-Methanol-Gemischen noch 28 mg Substanz abgelöst werden, die nicht krystallisierten.

Der bei 161—163° schmelzende Ester wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,692 mg Subst. gaben 10,351 mg CO_2 und 3,335 mg H_2O

$C_{23}H_{36}O_3$ (360,52) Ber. C 76,62 H 10,06%

Gef. „ 76,51 „ 10,11%

Es handelt sich somit um einen Mono-anhydro-bis-nor-desoxycholsäure-methylester. Der leichter eluierbare, bei 105—110° schmelzende Ester könnte das Bis-anhydro-Produkt darstellen.

Bei einem zweiten Versuch wurden 206 mg Bis-nor-desoxycholsäure (XVI) im Hochvakuum bei 0,1 mm zunächst 3½ Stunden auf 250—260° (Badtemperatur) und nach Herauslösen des Sublimates weitere 4 Stunden auf 270—290° erhitzt. Beide Teile wurden für sich aufgearbeitet. Das bis 260° erhaltene Sublimat gab nur 11 mg Neutralteile. Das zweite lieferte 20 mg solcher, doch konnten aus beiden nur Spuren von Krystallen erhalten werden. Die Hauptmenge beider Sublimate bestand aus Säuren, die wie oben beschrieben aufgearbeitet wurden.

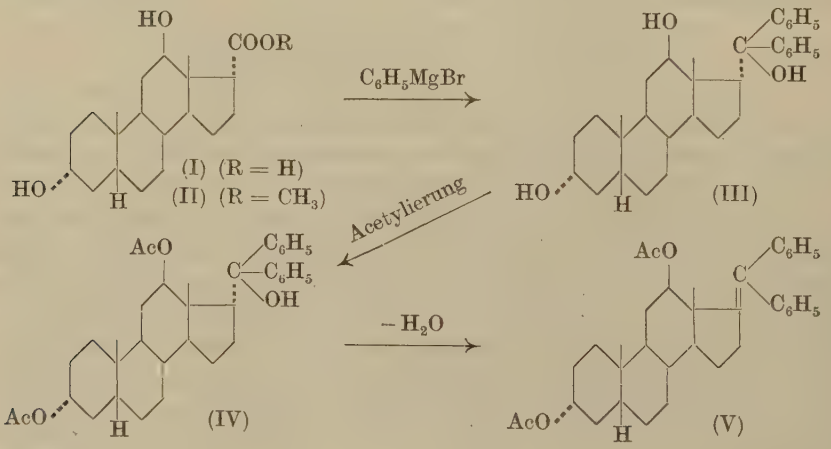
Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*), ausgeführt.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.
Versuche zur Bereitung von Ätiocholandiol-(3 α, 12 β)-on-17 durch systematischen Abbau

Ätiocholandiol-(3 α, 12 β)-on-(17) (XLII) und sein Diacetat (VII) wurden vor kurzem von *Reich* und *Reichstein*[1]) beschrieben, die das Diacetat (VII) durch energischen Abbau von Diacetyl-desoxycholsäure-methylester nach der Methode von *Ruzicka*[2]) gewannen. Die Ausbeuten waren aber recht schlecht, sodass nunmehr versucht wurde, den Stoff durch stufenweisen Abbau aus Pregnandiol-(3 α, 12 β)-on-(20) (XXXIV)[4]) oder Ätio-desoxycholsäure (I)[3]) zu bereiten.

Abbau über das Diphenyl-carbinol.

Ein vergeblicher Versuch, ausgehend von der Säure (I) über ihren Methylester (II), das Diphenyl-carbinol (III), sein Diacetat (IV) und das Diphenyläthylen (V) durch Ozonisierung des letzteren zum gesuchten Diacetat (VII) zu gelangen, ist bereits von *Reichstein* und *von Arx*[4]) beschrieben worden.

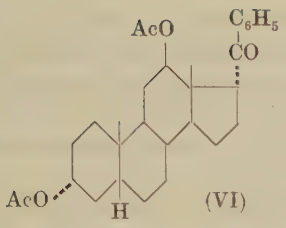


[1]) *H. Reich, T. Reichstein*, Helv. **26**, 2102 (1943).

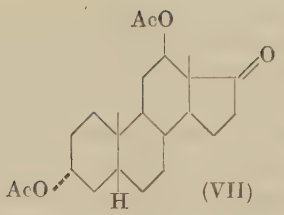
[2]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. Brüngger*, Helv. **17**, 1389 (1934); *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger*, Helv. **17**, 1395 (1934); *L. Ruzicka, M. W. Goldberg*, Helv. **18**, 668 (1935).

[3]) *W. M. Hoehn, H. L. Mason*, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

[4]) *T. Reichstein, E. von Arx*, Helv. **23**, 747 (1940).



(VI)



(VII)

Da dieser Versuch mit relativ kleinen Substanzmengen durchgeführt werden musste und da andererseits die Methode nach den günstigen Resultaten von *Dalmer* und Mitarbeitern[1]) beim analogen Abbau der 3 α-Oxy-ätio-allocholansäure zum Androsteron recht aussichtsreich schien, haben wir die ersten drei Stufen wiederholt und dabei versucht, die Reinigung der Zwischenprodukte (IV) und (V), die ebenso wie (III) von *Reichstein* und *von Arx* nur als amorphe Harze erhalten wurden, auf chromatographischem Wege zu erreichen. Sie konnten jedoch wiederum nur in amorpher Form gewonnen werden, und die Trennung lieferte nur eine sehr geringe Menge eines krystallisierten Nebenproduktes, dessen Analyse auf ein Phenyl-[3,12-diacetoxy-ätio-cholanyl]-keton(VI) passte.

Aus diesem Grunde sollten zum Abbau andere Methoden geprüft werden, die für ähnliche Zwecke bereits mit Erfolg verwendet worden waren. Um das relativ kostbare Ausgangsmaterial zu schonen, haben wir sie jeweils zuerst an einfacheren Modellen nachgeprüft. Da bereits in diesen Vorversuchen teilweise andere Resultate erhalten wurden als die in der Literatur angegebenen, sollen sie kurz erwähnt werden.

Abbau über die Dimethyl-carbinole.

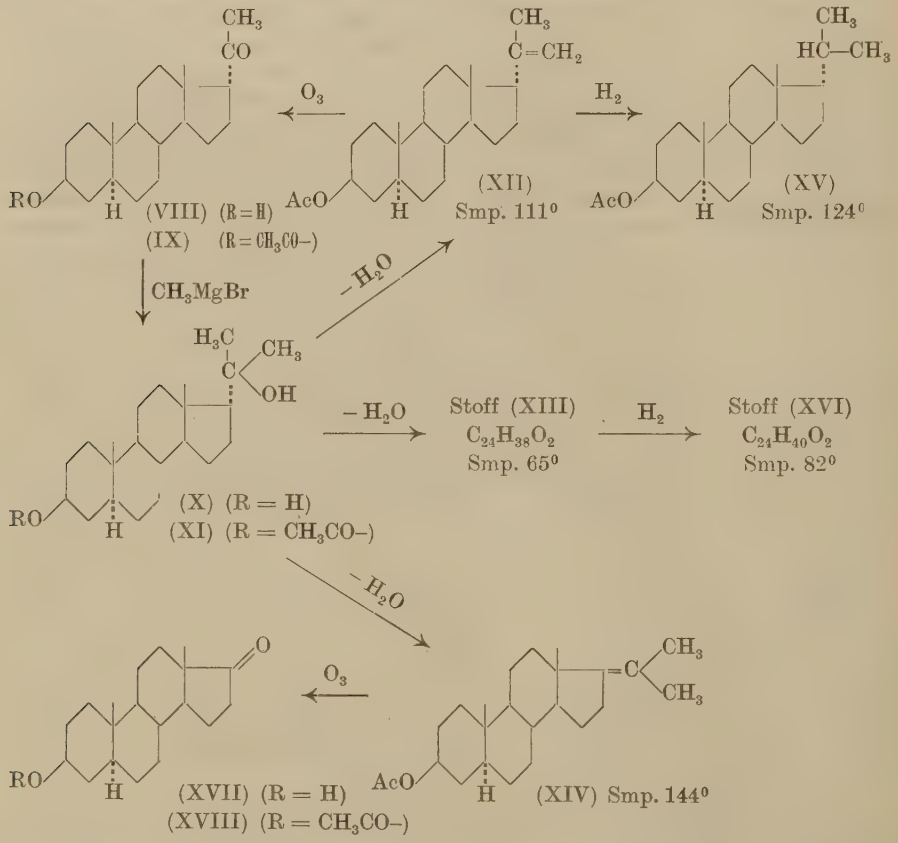
Butenandt und *Cobler*[2]) haben aus Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) mit Methylmagnesiumjodid das 20-Methyl-allo-pregnandiol-(3 β,20) (X) bereitet. Beim Kochen mit Eisessig und anschliessender Acetylierung lieferte es zur Hauptsache das 20-Methyl-allo-pregnen-(17)-ol-(3 β)-acetat (XIV) vom Smp. 144°, daneben entstanden kleine Mengen von zwei Isomeren, die bei 111° bzw. 64,5° schmolzen und deren Konstitution offen gelassen wurde. Die Lage der Doppelbindung in (XIV) ergibt sich aus dem Resultat der Ozonisierung, wobei Androstanol-(3 β)-on-(17)-acetat (XVIII) entstand. Damit war auch der gewünschte Abbau durchgeführt.

Analog haben *Butenandt* und *Müller*[3]) das Pregnanol-(3 β)-on-(20) und das Pregnanol-(3 α)-on-(20) abgebaut. Hierbei konnten sie die Wasserabspaltung aus den Dimethyl-carbinolen (analog X) ebenfalls durch Kochen mit Eisessig und Essigsäure-anhydrid oder bereits durch Sublimation im Hochvakuum bei 80° bewerkstelligen.

Wir versuchten aus obigen Gründen zunächst den Abbau des Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) nachzuarbeiten. Durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid und anschliessende Acetylierung konnten das Dimethyl-carbinol (X) und sein Acetat (XI)

[1]) *O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns*, B. **68**, 1814 (1935).
[2]) *A. Butenandt, H. Cobler*, Z. physiol. Ch. **234**, 218 (1935).
[3]) *A. Butenandt, G. Müller*, B. **71**, 191 (1938).

leicht in ausgezeichneter Ausbeute erhalten werden. Beim Verkochen von (XI) mit Eisessig trat auch Wasserabspaltung ein, doch entstand ein Gemisch, aus dem sich durch direkte Krystallisation als Hauptprodukt nicht das bei 144° schmelzende (XIV), sondern ein bei 111° schmelzendes Isomeres abschied, das mit dem einen von *Butenandt* und *Cobler* erhaltenen Nebenprodukt identisch sein dürfte und dem, wie unten erwähnt, die Formel (XII) zukommt. Die



chromatographische Trennung der Mutterlaugen gab noch eine kleine Menge von diesem Stoff, sodass seine Ausbeute total ca. 85 % betrug, daneben wurden noch etwa 10 % eines Isomeren (XIII) vom Smp. 65° gewonnen, das wahrscheinlich mit dem zweiten von *Butenandt* und *Cobler* beschriebenen Nebenprodukt identisch ist. Nur in Spuren konnten Krystalle vom Smp. 144° isoliert werden, die möglicherweise den gesuchten Stoff (XIV) darstellen. Durch Sublimation im Hochvakuum liess sich (XI) überhaupt nicht dehydratisieren, sondern ging bei 145° Badtemperatur völlig unzersetzt über. Eine teilweise Wasserabspaltung liess sich durch mehrmaliges Destillieren bei 12 mm

und 210° Badtemperatur erreichen, obgleich auch hierbei die Hauptmenge unzersetzt blieb. Nach Abtrennung des unveränderten Ausgangsmaterials wurde nur das Isomere (XII) vom Smp. 111° erhalten.

Da es uns also aus bisher unabgeklärten Gründen nicht gelang, das Ergebnis von *Butenandt* und *Cobler* zu reproduzieren[1]), versuchten wir andere Methoden zur Wasserabspaltung, die aber in keinem Fall reines (XIV) lieferten. Hingegen konnten die zwei anderen Isomeren leicht in reiner Form gewonnen werden. Das Isomere (XII) vom Smp. 111° entstand praktisch einheitlich beim Kochen von (XI) mit Pyridin und Phosphoroxychlorid, während durch zweistündiges Schütteln mit Phosphorpentoxyd in Benzol fast ausschliesslich der Stoff (XIII) vom Smp. 65° erhalten wurde, der auch beim Stehen mit Ameisensäure als Hauptprodukt, nur weniger rein, gebildet wird.

Die Konstitution von (XII) wurde durch Ozonisierung bewiesen, wobei Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (IX) entstand. Dagegen konnte die Struktur des Isomeren (XIII) vom Smp. 65° nicht aufgeklärt werden. Möglicherweise ist es aus (XI) durch Umlagerung entstanden. Die Hydrierung von (XII) und (XIII) führt zu zwei verschiedenen Produkten, und zwar wird aus (XII) ein bei 124° schmelzendes 20-Methyl-allo-pregnanol-(3β)-acetat (XV) erhalten, während (XIII) ein isomeres, bei 82° schmelzendes Dihydroprodukt liefert. Die Ozonisierung von (XIII) gab neben wenig amorphen sauren Anteilen zur Hauptsache (75%) Neutralstoffe, aus denen sich durch direkte Krystallisation eine bei 186° schmelzende Verbindung abtrennen liess, die mit Semicarbazid nicht reagiert und deren Analysenwerte zwischen den für die Formeln $C_{24}H_{38}O_4$ und $C_{24}H_{40}O_5$ berechneten liegen. Bei der chromatographischen Reinigung dieses Stoffes und seiner Mutterlaugen über Aluminiumoxyd wurde er nicht mehr isoliert, dafür wurden zwei neue Stoffe erhalten, die möglicherweise erst durch Einwirkung von Aluminiumoxyd entstanden sind und deren Analysenwerte annähernd auf die Formel $C_{24}H_{38}O_4$ stimmen.

Versuche mit Sulfomonopersäure.

Der Abbau von 20-Keto-pregnanderivaten (XIX) mit Sulfomonopersäure nach *Baeyer* und *Villiger*[2]) ist besonders von *Marker* und Mitarbeitern[3])[4])[5])[6])[7]) beschrieben worden. Es sollen dabei neben

[1]) Möglicherweise wird der Verlauf der Wasserabspaltung mit Eisessig von kleinen Mengen unbekannter Katalysatoren beeinflusst.

[2]) *A. v. Baeyer, V. Villiger,* B. **32,** 3625 (1899).

[3]) *R. E. Marker, E. Rohrmann, H. M. Crooks, E. L. Wittle, E. M. Jones, D. L. Turner,* Am. Soc. **62,** 525 (1940).

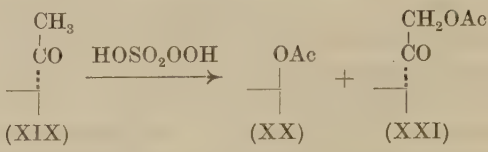
[4]) *R. E. Marker, E. Rohrmann, E. L. Wittle, H. M. Crooks,* Jr., *E. M. Jones,* Am. Soc. **62,** 650 (1940).

[5]) *R. E. Marker,* Am. Soc. **62,** 2543 (1940).

[6]) *R. E. Marker,* Am. Soc. **62,** 2621 (1940).

[7]) *R. E. Marker, D. L. Turner,* Am. Soc. **62,** 3003 (1940).

21-Acetoxy-20-keto-pregnanderivaten (XXI) auch die 17-Acetoxy-ätiocholanderivate (XX) entstehen.



(XIX) (XX) (XXI)

Wir prüften die Methode am Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat(IX), erhielten aber so geringe Ausbeuten, dass von der Übertragung der Reaktion auf (XXXV) abgesehen wurde. Ausserdem war zu befürchten, dass die lange Einwirkung des sehr stark sauren Reagens auf die 12-ständige Acetoxygruppe das Material anderweitig verändern würde. Ferner versuchten wir am Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat(IX), ob die von *Böeseken*[1]) beschriebene Peressigsäure imstande ist, in ähnlicher Weise oxydierend einzuwirken, konnten aber keine Bedingungen finden, unter denen die Oxydation in der gewünschten Richtung verlief.

Einwirkung von Brom auf das Silbersalz der Ätiosäure.

Weiter versuchten wir, die von *Hundsdiecker*[2]) empfohlene Methode, die es ermöglicht, in Carbonsäuren durch Umsetzung ihrer Silbersalze mit Brom die Carboxylgruppe gegen Brom zu ersetzen, auf Ätiosäuren der Sterinreihe anzuwenden. *Prelog* und *Seiwerth*[3]), sowie *Ziegler* und Mitarbeiter[4]) hatten diese Methode mit Erfolg auf Verbindungen mit sekundär gebundenem Carboxyl ausgedehnt.

Einen Modellversuch führten wir mit dem Silbersalz der 3β-Acetoxy-ätio-allocholansäure[5]) durch, das sich aus der Säure leicht gewinnen liess. Die Umsetzung mit Brom erfolgte nach *Lüttringhaus* und *Schade*[6]) in Tetrachlorkohlenstoff. Trotz sorgfältiger Einhaltung der dort angegebenen Bedingungen erhielten wir jedoch fast 95% der Ätiosäure zurück. Neutrale Anteile entstanden nur in Spuren, sodass auch auf diese Abbaumethode verzichtet wurde.

Abbau der 17,21-Dibrom-pregnanone-(20).

Marker und Mitarbeiter[7])[8]) zeigten, dass sich Pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (XXII) durch Bromierung in das 17-Brom-keton (XXIII), sowie in das 17,21-Dibrom-keton (XXIV) überführen lässt. Analog reagiert auch Allo-pregnanon-(20)[9]).

---

[1]) *J. Böeseken, A. Kremer,* R. **50,** 827 (1931); **52,** 874 (1933); **55,** 786 (1936).

[2]) *C. Hundsdiecker, H. Hundsdiecker, E. Vogt,* D.R.P. 695062 (1935); C. **1937,** I. 2258; *H. Hundsdiecker, C. Hundsdiecker,* B. **75,** 291 (1942).

[3]) *V. Prelog, R. Seiwerth,* B. **74,** 1769 (1941).

[4]) *K. Ziegler, G. Schenk, E. W. Krockow,* Naturwiss. **29,** 390 (1941).

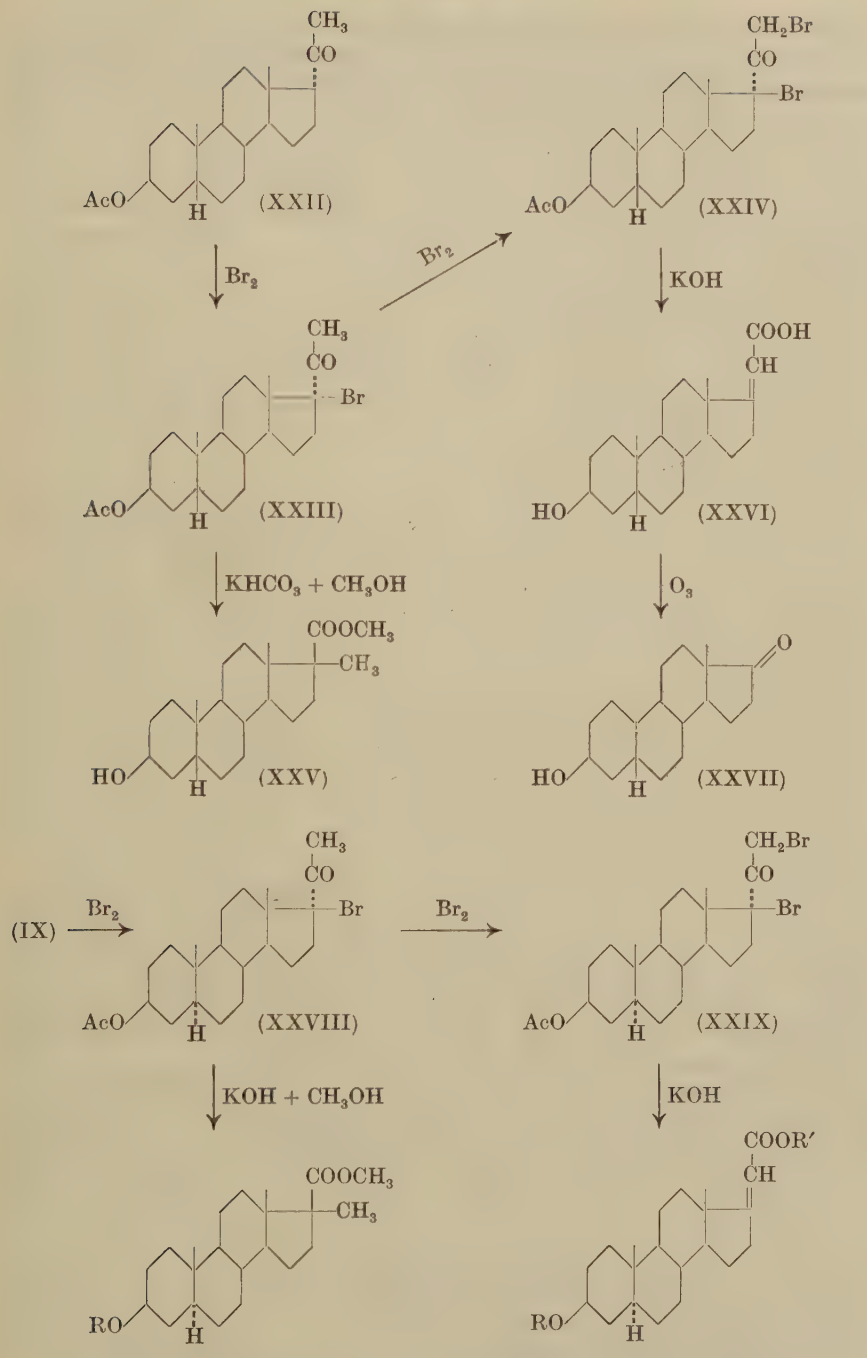
[5]) *O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns,* B. **68,** 1814 (1935); *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20,** 1040 (1937).

[6]) *A. Lüttringhaus, D. Schade, B.* **74,** 1565 (1941).

[7]) *R. E. Marker, H. M. Crooks,* Jr., *R. B. Wagner,* Am. Soc. **64,** 210 (1942).

[8]) *R. E. Marker, H. M. Crooks,* Jr., *R. B. Wagner,* Am. Soc. **64,** 213 (1942).

[9]) *R. E. Marker, H. M. Crooks,* Jr., *R. B. Wagner, A. C. Shabica, E. M. Jones, E. L. Wittbecker,* Am. Soc. **64,** 822 (1942).



(XXX) (R = H)
(XXXI) (R = CH_3CO–)

(XXXII) (R = R′ = H)
(XXXIII) (R = CH_3CO–; R′ = CH_3)

Durch Kochen mit Kaliumhydrogencarbonat in Methanol wird das Monobromderivat (XXIII) unter Umlagerung in den schwer verseifbaren 17-Methyl-(3 β)-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXV) übergeführt[1]). Das 17,21-Dibrom-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (XXIV) dagegen wird durch Kochen mit alkoholischer Lauge in die 3 β-Oxy-pregnen-(17)-säure (XXVI) umgewandelt[2]), deren Acetat durch Oxydation mit Chromsäure oder Ozon und anschliessende Verseifung das bekannte Ätio-cholanol-(3 β)-on-(17) (XXVII)[3]) lieferte. In ähnlicher Weise liessen sich auch Allo-pregnanon-(20) sowie Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) zum Androstanon-(17)[4]) bzw. Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17)[5]) abbauen. Umlagerungen entsprechend derjenigen von (XXIII) in (XXV) sind früher bereits von *Aston* und *Greenburg*[6]) beobachtet worden, während die Überführung von Dibromketonen in ungesättigte Säuren entsprechend (XXIV) in (XXVI) zuerst von *Faworski*[7]) beschrieben wurde.

Die Reaktionsfolge haben wir zunächst am Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (IX) nachgeprüft. Das rohe Bromierungsprodukt, das offenbar ein Gemisch darstellte und wahrscheinlich das Monobromketon (XXVIII) und das Dibromketon (XXIX) enthielt, wurde mit alkoholischer Lauge gekocht und lieferte dabei neutrale und saure Produkte. Aus den ersteren wurde nach Acetylierung ein bei 200° schmelzendes gesättigtes Acetat erhalten, dessen Analyse annähernd auf die Formel $C_{24}H_{38}O_4$ stimmt, so dass vermutlich der Methylester (XXXI) vorliegt. Die sauren Anteile, die anscheinend (XXXII) enthielten, wurden methyliert und acetyliert und der rohe Acetylmethylester (XXXIII) mit Ozon abgebaut. Nach Verseifung liess sich krystallisiertes Androstanol-(3 β)-on-(17) (XVII) gewinnen. Die Ausbeute betrug allerdings nur etwa 7 % vom eingesetzten (IX).

Trotz der schlechten Ausbeute im Modellversuch wurde nun auch ein Abbau mit Pregnan-diol-(3 α,12 β)-on-(20) (XXXIV)[8]) durchgeführt. Durch Bromierung des Diacetats (XXXV)[8]) mit 3 Mol Brom wurde ein Gemisch erhalten, das voraussichtlich das Monobromketon (XXXVII) und das Dibromketon (XXXVI) enthielt.

[1]) *R. E. Marker, R. B. Wagner,* Am. Soc. **64**, 216 (1942).

[2]) *R. E. Marker, H. M. Crooks,* Jr., *R. B. Wagner,* Am. Soc. **64**, 817 (1942).

[3]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H, Brüngger, E. Eichenberger,* Helv. **17**, 1395 (1934); *T. Reichstein, A. Lardon,* Helv. **24**, 955 (1941).

[4]) *R. E. Marker, H. M. Crooks,* Jr., *R. B. Wagner, A. C. Shabica, E. M. Jones, E. L. Wittbecker,* Am. Soc. **64**, 822 (1942).

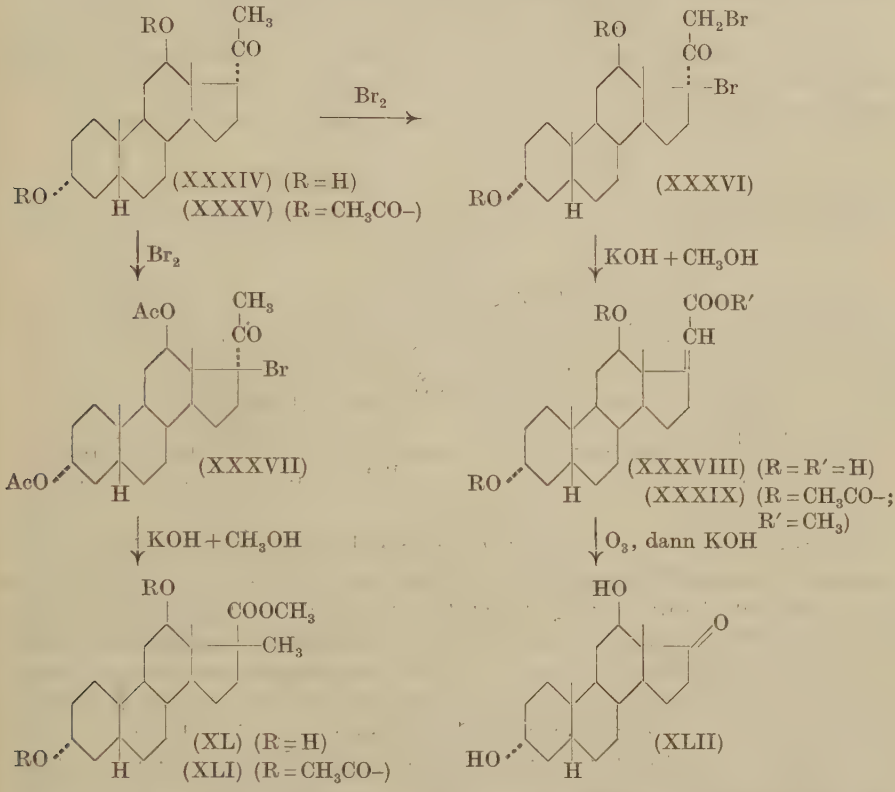
[5]) *R. E. Marker, H. M. Crooks,* Jr., *E. M. Jones, A. C. Shabica,* Am. Soc. **64**, 1276 (1942).

[6]) *J. G. Aston, R. B. Greenburg,* Am. Soc. **62**, 2590 (1940); vergl. auch die analoge Überführung von Chlorcyclohexanon in Cyclopentancarbonsäure, *A. Faworski, W. Boskowski,* ж. **46**, 1097 (1914); C. **1915**, I. 984.

[7]) *A. Faworski, A. Wanscheidt,* ж. **44**, 1339 (1912); C. **1913**, I. 1004; vgl. auch *A. Faworski,* J. pr. [2] **88**, 641 (1914).

[8]) *W. M. Hoehn, H. L. Mason,* Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

Durch Kochen dieses Gemisches mit methylalkoholischer Kalilauge entstanden wieder neutrale und saure Produkte. Die neutralen Anteile lieferten nach Acetylierung Krystalle vom Smp. 163°, deren Analysenwerte mit der Formel (XL) ($C_{26}H_{40}O_6$) in Einklang stehen.



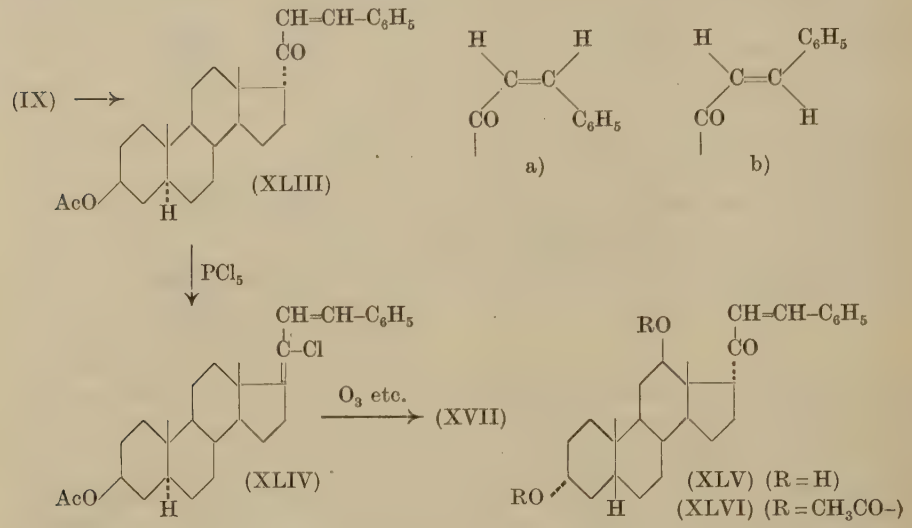
Die sauren Anteile, rohes (XXXVIII), wurden methyliert und acetyliert und das Rohprodukt (XXXIX) mit Ozon abgebaut. Nach alkalischer Verseifung, wobei offenbar auch gesättigte Säuren entfernt werden, wurden die neutralen Anteile (rohes XLII) acetyliert. Durch Chromatographie liess sich daraus reines 3α,12β-Diacetoxy-ätiocholanon-(17) (VII) isolieren, das nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat[1]) identisch war. Aus 807 mg (XXXIV) wurden 25 mg (VII) erhalten.

Abbau über die Enolchloride der 21-Benzal-pregnanone-(20).

Da die Ausbeuten der obigen Methode nicht befriedigten, prüften wir einen neuen Weg, ausgehend von 21-Benzal-allo-pregnanol-(3β)-

[1]) *H. Reich, T. Reichstein;* Helv. **26**, 2102 (1943).

on-(20)-acetat (XLIII)[1]), das sich durch alkalische Kondensation von Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) oder seinem Acetat (IX) mit Benzaldehyd und anschliessende Acetylierung leicht bereiten lässt.



Während *Marker* und *Wittle* nur ein solches Acetat vom Smp. 207° bis 209° beschrieben, erhielten wir ausser diesem noch ein zweites Isomeres vom Smp. 153°, das sogar meistens in überwiegender Menge entstand. Da es bei der Ozonisierung ebenso wie das höher schmelzende die bekannte 3 β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure liefert, glauben wir, dass cis-trans-Isomerie entsprechend den Formeln a) und b) vorliegt[2]). Durch zweistündiges Erwärmen von (XLIII) mit 1 Mol Phosphorpentachlorid in wenig Benzol entstand ein amorphes, chlorhaltiges Produkt, das wahrscheinlich das Enolchlorid (XLIV) enthielt und beim Abbau mit Ozon und anschliessender Verseifung Androstanol-(3 β)-on-(17) (XVII) in etwa 45% Ausbeute lieferte. Die Ausbeute war zwar stark von den Bedingungen bei der Chlorierung abhängig, doch schien die Methode an sich brauchbar. Leider versagte sie bei der Übertragung auf das 21-Benzal-pregnan-diol-(3 α,12 β)-on-(20)-diacetat (XLVI). Dieser bereits von *Hoehn* und *Mason*[3]) in amorphem Zustand bereitete Stoff konnte von uns in Krystallen vom Smp. 119° erhalten werden. Die Entstehung eines zweiten Isomeren wurde in diesem Falle nicht beobachtet. Durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid und Ozonisierung liess sich jedoch aus (XLVI) kein (VII) gewinnen.

---

[1]) *R. E. Marker, E. L. Wittle,* Am. Soc. **61**, 1329 (1939).

[2]) Isomerie an C_{17} ist natürlich auch möglich, wenn auch weniger wahrscheinlich.

[3]) *W. M. Hoehn, H. L. Mason,* Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Fünf bekannte sowie eine neue Methode zum Abbau von Derivaten der Ätiocholansäure oder des Pregnanons-(20) zu Derivaten des Ätiocholanons-(17) wurden nachgeprüft, besonders im Hinblick darauf, ob sie zur Bereitung von Ätiocholan-diol-(3α,12β)-on-(17) geeignet sind. Bisher liess sich der genannte Stoff lediglich mit Hilfe der Methode von *Marker* und Mitarbeitern[1]) aus Pregnandiol-(3α,12β)-on-(20) gewinnen, doch war die Ausbeute unbefriedigend.

Experimenteller Teil.

Versuch zur Isolierung des Diphenyl-[3α,12β-diacetoxy-ätio-cholanyl]-carbinols (IV) und Diphenyl-[3α,12β-diacetoxy-ätio-cholenylen]-methens (V).

0,3 g Ätio-desoxycholsäure-methylester (II)[2]) wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 4 cm³ absolutem Benzol gelöst und in die siedende, aus 0,26 g Magnesium und 1,5 g Brombenzol in absolutem Äther bereitete Lösung von Phenylmagnesiumbromid einlaufen gelassen. Nach Abdestillieren des Äthers wurden noch 3 cm³ absoluten Benzols zugesetzt und die Mischung 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die wie bei *Reichstein* und *von Arx*[3]) durchgeführte Aufarbeitung lieferte nach der Verseifung 0,52 g rohes Carbinol (III), aus dem durch Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin (2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad) ebensoviel rohes Diacetat (IV) als hellgelbes Harz erhalten wurde. Das Produkt wurde über eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*)[4]) chromatographisch getrennt; zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 50 cm³ Lösungsmittel.

Die ersten mit Petroläther sowie Petroläther-Benzol-Gemischen bis zu einem Gehalt von 20% Benzol erhaltenen Eluate lieferten nur Diphenyl. Mit Petroläther-Benzol (1 : 1) wurden zwei Fraktionen erhalten (total ca. 40 mg), die aus Äther-Petroläther teilweise krystallisierten. Die Ausbeute an rohen Krystallen, die nach Reinigung bei 152—154° schmolzen, betrug 15 mg (vgl. weiter unten).

Die Hauptmenge des Diacetats (IV) (total 374 mg) wurde mit reinem Benzol sowie mit Benzol-Äther eluiert. Es stellte ein fast farbloses Harz dar, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Zur Wasserabspaltung wurden diese 374 mg mit 4 cm³ Eisessig 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung lieferte 360 mg rohes Äthylenderivat (V), das über 11 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt wurde. Zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 40 cm³ Lösungsmittel.

Die ersten mit Petroläther-Benzol (bis zu einem Gehalt von 25% Benzol) eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Methanol wenig Krystalle (Blättchen und Nadeln), die bei ca. 115—120° schmolzen, deren Menge für eine völlige Reinigung aber nicht ausreichte. Einige weitere mit Petroläther-Benzol (7 : 3 und 6 : 4) abgelöste Fraktionen blieben amorph. Mit Petroläther-Benzol (1 : 1) wurden wieder 20 mg rohe Krystalle erhalten, die nach der Reinigung bei 152—153° schmolzen und mit dem oben erwähnten Produkt der ersten Chromatographie (vor der Verkochung mit Eisessig) identisch waren (vgl. weiter unten).

Die weiteren mit absolutem Benzol und Äther eluierten Anteile blieben amorph. Das gesuchte Äthylenderivat (V) konnte nicht in Krystallen erhalten werden.

---

[1]) *R. E. Marker, H. M. Crooks*, Jr., *R. B. Wagner*, Am. Soc. **64**, 817 (1942).
[2]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn*, Am. Soc. **60**, 2824 (1938); **61**, 1614 (1939).
[3]) *T. Reichstein, E. von Arx*, Helv. **23**, 747 (1940).
[4]) Im folgenden abgekürzt zu *M.-B.*

Nebenprodukt (VI) (?). Die aus beiden Chromatographien mit Benzol-Petroläther (1 : 1) eluierten Krystalle schmolzen nach erneutem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 152—153°. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,784 mg Subst. gaben 10,319 mg CO_2 und 2,804 mg H_2O
$C_{30}H_{40}O_5$ (480,62) Ber. C 75,00 H 8,33%
Gef. „ 74,42 „ 8,29%

20-Methyl-allo-pregnandiol-(3 β, 20)-monoacetat-(3) (XI)[1].

0,45 g mit wenig Jod aktivierte Magnesiumspäne wurden mit 20 cm³ absolutem Äther bedeckt und hierauf so viel Methylbromid (das eine Waschflasche mit konz. H_2SO_4 passierte) eingeleitet, bis das Magnesium fast völlig gelöst war. Nach kurzem Kochen wurde die Lösung von 408 mg Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (IX)[2]) in 28 cm³ absolutem Benzol zulaufen gelassen, der Äther unter Feuchtigkeitsausschluss abdestilliert und die Benzollösung noch 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Zum Zerlegen dienten 500 cm³ Äther und konz. wässrige Ammoniumchloridlösung. Das wie üblich isolierte rohe Neutralprodukt wurde in 5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 2,5 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden durch Umkrystallisieren aus Äther 350 mg farblose Nadeln erhalten, die sich bei 185—190° in sechseckige Tafeln umwandelten und bei 200—202° schmolzen. Die Mutterlauge (113 mg) gab noch tiefer schmelzende Krystalle. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,766 mg Subst. gaben 10,566 mg CO_2 und 3,624 mg H_2O
$C_{24}H_{40}O_3$ (376,56) Ber. C 76,55 H 10,70%
Gef. „ 76,57 „ 10,77%

Wasserabspaltung mit Eisessig.

0,2 g 20-Methyl-allo-pregnandiol-(3β, 20)-monoacetat-(3) (XI) wurden mit 4 cm³ reinstem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Nach Zusatz von Methanol krystallisierten 140 mg flache Nadeln vom Smp. 111—114°. Die Untersuchung dieses Isomeren (XII) wird weiter unten beschrieben.

Die verbleibende Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand (60 mg) über 2 g Aluminiumoxyd *(M.-B.)* chromatographisch getrennt. Zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 5 cm³ tiefsiedender Petroläther, der in 12 Fraktionen das gesamte Material eluierte.

Die zweite Fraktion lieferte aus Methanol bei −10° 8 mg farblose Blättchen vom Smp. 62—66°. (Die Untersuchung dieses Isomeren (XIII) vgl. weiter unten.) Auch die dritte Fraktion gab noch etwas (XIII), das aber bereits höher schmelzende Anteile enthielt. Die Fraktionen 4—12 lieferten Gemische, die sich durch fraktionierte Krystallisation aus Äther-Methanol weitgehend trennen liessen. Neben den flachen Nadeln von (XII) vom Smp. ca. 111° wurden wenig kompakte Rhomboeder erhalten, die unscharf bis etwa 144° schmolzen und voraussichtlich das Isomere (XIV) darstellen, deren Menge aber für eine völlige Reinigung nicht ausreichte. Total wurden erhalten: etwa 85% (XII) vom Smp. 111—114°, etwa 11% (XIII) vom Smp. 62—66°, sowie Spuren von (XIV).

Thermische Wasserabspaltung.

Da 20-Methyl-allo-pregnan-diol-(3β,20)-monoacetat-(3) (XI) bei 150° Badtemperatur im Hochvakuum völlig unzersetzt destillierte, wurden 160 mg davon im leicht verengten Glasrohr bei 11 mm Druck und 210° Metallbadtemperatur destilliert. Das Destillat

[1]) Vgl. *A. Butenandt, H. Cobler*, Z. physiol. Ch. **234**, 218 (1935).
[2]) *A. Butenandt, L. Mamoli*, B. **67**, 1897 (1934).

lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther eine reichliche Menge unverändertes Ausgangsmaterial, das einer erneuten Destillation unterworfen wurde. Dies wurde noch ein drittes Mal wiederholt. Aus den vereinigten ätherischen Mutterlaugen wurde durch Einengen noch weiteres Ausgangsmaterial abgetrennt und der verbleibende Rest (32 mg) über 1 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Ausser wenig weiterem Ausgangsmaterial liessen sich dabei 25 mg des Isomeren (XII) vom Smp. 110—112° isolieren. Andere Stoffe wurden nicht gefunden.

Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid und Pyridin. 20-Methyl-allo-pregnen-(20)-ol-(3 β)-acetat (XII).

0,1 g 20-Methyl-allo-pregnandiol-(3 β,20)-monoacetat-(3) (XI) wurden mit 3 cm³ absolutem Pyridin und 0,1 cm³ frisch destilliertem Phosphoroxychlorid 30 Minuten leicht gekocht (Ölbadtemp. 130°). Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter Salzsäure und Eis vermischt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Methanol krystallisierten 90 mg farblose Blättchen vom Smp. 111 bis 114°. Auch durch chromatographische Reinigung wurde der Schmelzpunkt nicht schärfer. Zur Analyse und Drehung wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = 0^0 \pm 2^0$ (c = 1,288 in Aceton).

12,872 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = 0{,}00^0 \pm 0{,}02^0$

3,010 mg Subst. gaben 8,858 mg CO_2 und 2,902 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_2$ (358,54) Ber. C 80,39 H 10,68%
Gef. „ 80,26 „ 10,79%

Das durch alkalische Verseifung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther erhaltene freie Methyl-allo-pregnen-(20)-ol-(3 β) wandelt sich beim Erwärmen bei 130—140° in Nadeln um, die bei 165° schmelzen.

Abbau mit Ozon. 43 mg 20-Methyl-allo-pregnen-(20)-ol-(3 β)-acetat (XII) vom Smp. 111—114° wurden in 5 cm³ Chloroform gelöst und in die Lösung bei −10° während 7 Minuten ein 4-proz. Ozonstrom (100 cm³ pro Minute) eingeleitet. Dann wurde etwas Eisessig zugesetzt, das Chloroform im Vakuum entfernt und der Rückstand nach Zusatz von etwas Zinkstaub unter Schütteln erwärmt, bis Kaliumjodidstärkepapier nicht mehr gebläut wurde. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das so erhaltene Produkt wurde in üblicher Weise mit *Girard*'s Reagens T[1]) getrennt, wobei die Hauptmenge (30 mg) als Ketofraktion erhalten wurde. Kurzes Kochen derselben mit methylalkoholischer Kalilauge lieferte ein Neutralprodukt, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther bei 190—195° schmolz. Die Mischprobe mit Allopregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Durch Acetylierung wurde daraus noch das Acetat bereitet, das sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als mit (IX) identisch erwies.

20-Methyl-allo-pregnanol-(3 β)-acetat (XV).

50 mg 20-Methyl-allo-pregnen-(20)-ol-(3 β)-acetat (XII) vom Smp. 111—114° wurden in 3 cm³ Eisessig in Gegenwart von 11 mg Platinoxyd hydriert. Nach 10 Minuten und einer Aufnahme von 5,3 cm³ (Ber. 5,5 cm³) war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach üblicher Aufarbeitung krystallisierte das Hydrierungsprodukt aus Äther-Methanol in farblosen Blättchen vom Smp. 124—125°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,485 mg Subst. gaben 10,230 mg CO_2 und 3,526 mg H_2O

$C_{24}H_{40}O_2$ (360,56) Ber. C 79,94 H 11,18%
Gef. „ 80,11 „ 11,32%

[1]) *A. Girard, G. Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).

Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxyd. Isomeres (XIII).

88 mg 20-Methyl-allo-pregnandiol-(3β,20)-monoacetat-(3) (XI) wurden in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 80 mg Phosphorpentoxyd versetzt und 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss geschüttelt, wobei das Pentoxyd ein bräunliches, schlammiges Aussehen annahm. Hierauf wurde mit Wasser und Äther geschüttelt und die Benzol-Äther-Lösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Methanol bei -10^0 wurden 75 mg Krystalle vom Smp. 62 bis 65^0 erhalten, der durch nochmaliges Umkrystallisieren auf 65—67^0 stieg. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = -57{,}2^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 1,484 in Aceton).

14,834 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}84^0 \pm 0{,}02^0$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 45^0 getrocknet.

3,607 mg Subst. gaben 10,599 mg CO_2 und 3,499 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_2$ (358,54) Ber. C 80,39 H 10,68%
Gef. „ 80,19 „ 10,85%

Die Substanz gibt in wenig Chloroform gelöst auf Zusatz von Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

Freie Oxy-Verbindung. 50 mg Acetat (XIII) vom Smp. 65—67^0 wurden mit 2,5 cm³ 4-proz. methylalkoholischer Kalilauge 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden farblose Nadeln erhalten, die nach einer Umwandlung gegen 140^0 bei 144—145^0 schmolzen. Durch Acetylierung lieferten sie das Acetat (XIII) vom Smp. 65—67^0 zurück.

Abbau des Acetats (XIII) mit Ozon. In die auf -10^0 abgekühlte Lösung von 280 mg Acetat (XIII) vom Smp. 65—67^0 in Chloroform wurde während 20 Minuten ein 4-proz. Ozonstrom von 100 cm³ pro Minute eingeleitet. Dann wurden 2 cm³ Eisessig zugegeben, das Chloroform im Vakuum entfernt, die verbleibende Eisessiglösung mit Zinkstaub versetzt und 15 Minuten unter Umschütteln auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Aufnehmen mit Äther wurde mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus den Sodaauszügen liessen sich nur 60 mg amorphe, saure Produkte isolieren, die vernachlässigt wurden. Der Eindampfrückstand der neutralen Ätherlösung wog 231 mg und gab beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 40 mg Krystalle, die roh bei 162—178^0 schmolzen. Mehrfaches Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte eine Spitzenfraktion vom Smp. 186—188^0 (feine Nadeln), die zur Analyse im Hochvakuum bei 75^0 getrocknet wurde.

3,712 mg Subst. gaben 9,724 mg CO_2 und 3,200 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_4$ (390,54) Ber. C 73,81 H 9,81%
$C_{24}H_{40}O_5$ (408,56) Ber. „ 70,55 „ 9,87%
Gef. „ 71,49 „ 9,65%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +22{,}1^0 \pm 3^0$ (c = 0,687 in Dioxan).

6,873 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}145^0 \pm 0{,}02^0$.

Die rohen Krystalle reduzierten alkalische Silberdiamminlösung nicht und wurden nach 2-stündigem Kochen mit methanolischer Semicarbazid-Lösung unverändert zurückerhalten.

25 mg der rohen Krystalle vom Smp. 162—178^0 wurden hierauf über 0,75 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Aus den mit Benzol-Petroläther (1 : 1) eluierbaren Anteilen wurde eine Substanz isoliert, die aus Äther-Petroläther in hexagonalen Tafeln vom Smp. 156—161^0 krystallisierte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80^0 getrocknet.

3,288 mg Subst. gaben 8,938 mg CO_2 und 2,858 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_4$ (390,54) Ber. C 73,81 H 9,81%
Gef. „ 73,29 „ 9,61%

Die mit Benzol-Petroläther von steigendem Benzolgehalt sowie mit reinem Benzol eluierten Anteile lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther rhombische Nadeln vom Smp. 202—205°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,506 mg Subst. gaben 9,434 mg CO_2 und 3,012 mg H_2O
$C_{24}H_{38}O_4$ (390,54) Ber. C 73,81 H 9,81%
Gef. „ 73,43 „ 9,61%

Kleine Mengen derselben zwei Substanzen, die möglicherweise erst durch die Einwirkung des Al_2O_3 entstanden sind, wurden auch bei der Chromatographie der Mutterlaugen der Rohkrystalle isoliert.

Hydrierung des Monoacetats (XIII).

23 mg Monoacetat (XIII) vom Smp. 65—67° wurden mit Platinoxyd in Eisessig hydriert. Die für ein Mol berechnete Gasmenge war nach 30 Minuten aufgenommen, worauf die Absorption beendet war. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Methanol lieferte 6eckige Prismen, die bei 81—84° schmolzen. Die Substanz gab, in wenig Chloroform gelöst, auf Zusatz von Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,614 mg Subst. gaben 10,575 mg CO_2 und 3,602 mg H_2O
$C_{24}H_{40}O_2$ (360,56) Ber. C 79,94 H 11,18%
Gef. „ 79,86 „ 11,15%

Silbersalz der 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure.

150 mg 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure[1]) vom Smp. 245—250° wurden in 2,5 cm³ Methanol suspendiert und mit 0,41 cm³ (= 1,1 Mol) frisch eingestellter wässriger 2-n. Ammoniak-Lösung versetzt, wobei vollständige Lösung eintrat. Dann wurden unter Schütteln 11 cm³ 0,1-n. Silbernitrat-Lösung (3 Mol) zulaufen gelassen, wobei das Silbersalz ausfiel. Es wurde nach kurzem Stehen bei 0° abgenutscht, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und unter Lichtausschluss im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet.

Bromierung. Das Silbersalz wurde fein gepulvert und nochmals 2 Stunden im Hochvakuum bei 70° über Phosphorpentoxyd getrocknet, hierauf in 2 cm³ Tetrachlorkohlenstoff (zweimal über P_2O_5 destilliert) suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluss und Umschwenken innert 10 Minuten mit der Lösung von 0,02 cm³ trockenem Brom (2 Mol) in 0,5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Dann wurde noch 30 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt und anschliessend 15 Minuten bis zum beginnenden Sieden erwärmt. Das Brom wurde dabei nicht völlig verbraucht, und es trat auch keine CO_2-Entwicklung ein. Hierauf wurde dekantiert, der Niederschlag 4mal mit Tetrachlorkohlenstoff ausgekocht und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in viel Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure gewaschen und hierauf durch oftmaliges Ausschütteln mit Sodalösung (es fällt dabei ein schwer lösliches Natriumsalz aus) in neutrale und saure Anteile getrennt. Die neutrale, mit Wasser gewaschene Ätherlösung hinterliess nach dem Trocknen und Eindampfen nur 18 mg Rückstand, der im Hochvakuum destilliert wurde. Die bei 80—100° Badtemperatur übergehenden Anteile krystallisierten aus Äther-Petroläther in Nadeln vom Smp. 117—119°. Die Ausbeute betrug nur 2 mg, sodass von einer weiteren Untersuchung abgesehen werden musste. Aus den Soda-Auszügen wurden durch Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 122 mg 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure vom Smp. 250—252° erhalten.

Abbau von Allo-pregnanol-(3β)-on-(20) nach *Marker* und Mitarbeitern[2]).

0,5 g Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (IX) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit 2 Tropfen 30 proz. HBr-Eisessig-Lösung versetzt und hierauf allmählich 3,1 cm³ molare Brom-Eisessig-Lösung (= 2,2 Mol Br_2) zugetropft. Etwa die Hälfte konnte so zugegeben werden, dass die Zugabe mit der Entfärbung Schritt hielt; für die Aufnahme des zweiten

[1]) *O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns*, B. **68**, 1814 (1935).
[2]) *R. E. Marker, H. M. Crooks*, Jr., *R. B. Wagner*, Am. Soc. **64**, 817 (1942).

Mols musste langsam auf 40° erwärmt werden. Nach weiteren 15 Minuten wurde mit konz. Kaliumacetat-Lösung versetzt, bis Kongopapier nicht mehr gebläut wurde, im Vakuum stark eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte nach starkem Einengen und Zusatz von Petroläther 550 mg Krystalle, die nach teilweiser Umlagerung bei 140° unscharf bis 174° schmolzen. Auf eine Reinigung wurde verzichtet.

Die 550 mg Krystalle und 150 mg Mutterlaugen wurden vereinigt und das Gemisch (enthaltend wahrscheinlich die Bromketone (XXVIII) und (XXIX)) mit 70 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt und die Suspension dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Äther-Lösung hinterliess beim Eindampfen 154 mg Neutralteile. Die vereinigten Sodaauszüge und Waschwässer lieferten nach Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 287 mg saure Anteile.

17-Methyl-3β-acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXXI).

Aus den 154 mg Neutralprodukt schieden sich nach längerem Stehen in wenig Äther farblose Nadeln ab, die bei 170—178° schmolzen. 20 mg dieser Krystalle (XXX) wurden mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin ½ Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das wie üblich isolierte Acetat krystallisierte aus Aceton-Äther in zu Drusen vereinigten Prismen vom Smp. 200—202°. Die Probe mit Tetranitromethan war negativ. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,108 mg Subst. gaben 8,470 mg CO_2 und 2,588 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_4$ (390,54)	Ber. C 73,75	H 9,81%
$C_{24}H_{36}O_4$ (388,53)	Ber. „ 74,19	„ 9,34%
	Gef. „ 74,38	„ 9,32%

Obwohl die gefundenen Werte besser auf die wasserstoffärmere Formel passen, glauben wir, dass $C_{24}H_{38}O_4$ richtig ist.

Verarbeitung der sauren Anteile. Die 287 mg rohe Säuren lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 190 mg Krystalle, die zur Hauptsache bei 200—220° schmolzen, ein Rest verflüssigte sich erst bis 254°. Krystalle und Mutterlaugen wurden in 4 cm³ Methanol gelöst, bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt und nach kurzem Stehen eingedampft. Das Gemisch der so erhaltenen Methylester wurde mit 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 315 mg Methylesteracetat. Sie wurden in 6 cm³ absolutem Chloroform gelöst und bei −10° während 27 Minuten ein 4-proz. Ozonstrom (100 cm³ pro Minute) eingeleitet. Nach Zusatz von 2 cm³ Eisessig wurde das Chloroform im Vakuum entfernt, die verbleibende Eisessiglösung mit Zinkstaub versetzt und 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand zur Verseifung 2 Stunden mit 3 cm³ 3-proz. methylalkoholischer Kalilauge gekocht. Die anschliessende Aufarbeitung lieferte 163 mg rohe (gesättigte) Säuren, sowie Neutralstoffe, die sofort im Molekularkolben bei 0,01 mm und 110—160° Badtemperatur destilliert wurden. Es hinterblieb ein beträchtlicher Rückstand. Aus dem Destillat (ca. 50 mg) schieden sich beim Umkrystallisieren aus Äther 10 mg Androstanol-(3β)-on-(17) vom Smp. 175° ab (Mischprobe). Die Mutterlauge lieferte noch etwas weniger reines Produkt. Ausbeute total 7,5%.

Abbau von Pregnandiol-(3α, 12β)-on-(20) nach der Methode von *Marker* und Mitarbeitern.

Ätio-cholandiol-(3α, 12β)-on-(17) (XLII) aus (XXXIV).

807 mg Pregnandiol-(3α,12β)-on-(20)-diacetat (XXXV) vom Smp. 112° wurden in 13 cm³ Eisessig gelöst und analog wie (IX) bromiert, nur wurden insgesamt 3 Mol Brom

verwendet und nicht über 38° erwärmt. Die Aufarbeitung lieferte 1,26 g neutrale Bromketone (Gemisch von (XXXVI) und (XXXVII)), die nicht krystallisierten und sofort mit 40 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge eine Stunde unter Rückfluss gekocht wurden. Die Aufarbeitung lieferte 0,123 g Neutralteile sowie etwa 0,63 g Säuren.

17-Methyl-(3α,12β)-diacetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XLI).

Die teilweise krystallisierten Neutralteile (123 mg) wurden acetyliert und das in üblicher Weise isolierte Acetat über 3,75 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Anteile lieferten aus Äther-Petroläther Krystalle. Zur Reinigung wurde im Molekularkolben bei 0,04 mm und 170° Badtemperatur sublimiert und erneut aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es resultierten 7,7 mg farblose Nadeln vom Smp. 163—165°, die mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung gaben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,684 mg Subst. gaben 9,370 mg CO_2 und 3,031 mg H_2O

$C_{26}H_{40}O_6$ (448,58) Ber. C 69,61 H 8,99%
Gef. „ 69,41 „ 9,21%

Verarbeitung der sauren Anteile. Die rohen Säuren wurden mit Diazomethan methyliert und das Gemisch der Methylester (638 mg) durch 3-stündiges Erwärmen mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 3 cm³ absolutem Pyridin auf dem siedenden Wasserbad acetyliert. Die Aufarbeitung lieferte 710 mg amorphes Acetat, das, wie oben beschrieben, ozonisiert wurde. Das nach reduktiver Spaltung mit Zinkstaub erhaltene rohe Ozonisierungsprodukt (680 mg) wurde eine Stunde mit 30 cm³ 3-proz. methylalkoholischer Kalilauge gekocht. Die Aufarbeitung lieferte hierauf 73 mg Neutralteile sowie 350 mg gesättigte, rohe Säuren. Die 73 mg Neutralteile krystallisierten nicht und wurden daher durch zweistündiges Erhitzen mit 0,5 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ absolutem Pyridin auf dem siedenden Wasserbad acetyliert. Die Aufarbeitung lieferte 98 mg rohes Diacetat, das über 3 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Petroläther sowie mit Petroläther-Benzol (4 : 1) eluierten Anteile blieben ölig. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen von 30% Benzolgehalt an sowie mit reinem Benzol erhaltenen 11 Fraktionen (zusammen 63 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 25 mg Ätiocholandiol-(3α,12β)-on-(17)-diacetat (VII) vom Smp. 156—160°. (Ausbeute maximal 8%). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bildete das Material dicke Prismen vom Smp. 160—162° und zeigte die spez. Drehung $[\alpha]_D^{16} = +186{,}3° \pm 2°$ (c = 0,989 in Aceton)

9,887 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1{,}84° \pm 0{,}02°$.

Die Mischprobe mit dem genau gleich schmelzenden Präparat von *Reich* und *Reichstein*[1]) gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,564 mg Subst. gaben 9,239 mg CO_2 und 2,804 mg H_2O

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,80%
Gef. „ 70,74 „ 8,78%

Isomere 21-Benzal-allo-pregnan-ol-(3β)-on-(20)-acetate (XLIII) a) und b).

Eine Lösung von 1 g Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (IX) in 50 cm³ absolutem Alkohol wurde mit 0,6 g frisch destilliertem Benzaldehyd (2 Mol) und hierauf langsam unter Umschwenken mit der Lösung von 0,5 g Natrium in 15 cm³ absolutem Alkohol versetzt und verschlossen 20 Stunden bei 20—30° stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol im Vakuum entfernt und die Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen einen Rückstand,

[1]) *H. Reich, T. Reichstein*, Helv. **26**, 2102 (1943).

aus dem sich mit Aceton-Äther leicht Krystalle erhalten liessen, die aber unscharf bei 100—110° schmolzen. Daher wurde die ganze Menge zur Acetylierung in 8 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 3 cm³ Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Da der Rückstand nur schlecht schmelzende Krystalle lieferte, wurde die ganze Menge (1,25 g) chromatographisch über 30 g Aluminiumoxyd getrennt. Die ersten 22 mit Petroläther-Benzol sowie mit reinem Benzol eluierten Fraktionen lieferten beim Eindampfen total 950 mg Material, aus dem sich 480 mg Krystalle vom Smp. 149 bis 151° gewinnen liessen, sowie noch 250 mg tiefer schmelzende Krystalle. Die weiteren mit Benzol-Äther erhaltenen Fraktionen lieferten noch 252 mg Eindampfrückstand, aus dem 217 mg Krystalle vom Smp. 206—212° gewonnen wurden, die offenbar mit dem bekannten Isomeren[1]) identisch sind.

Tiefschmelzendes Isomeres. Das Produkt krystallisierte aus Äther-Petroläther meistens in gelbstichigen, hexagonalen Prismen vom Smp. 150—152°. Wird durch Zusatz von viel Petroläther rasch umkrystallisiert, so entstehen leicht sechseckige Blättchen, die nach einer Umwandlung bei 147° ebenfalls bei 150—152° schmelzen. Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,06 mm und 190° Badtemperatur sublimiert, aus Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,726 mg Subst. gaben 10,956 mg CO_2 und 2,985 mg H_2O

14,873 mg Subst., eine Stunde mit 1 cm³ 0,15-n. KOH in CH_3OH gekocht, verbrauchten 0,294 cm³ 0,1-n. KOH

$C_{30}H_{40}O_3$ (448,62) Ber. C 80,32 H 8,98% Äquiv.-Gew. 448,6
Gef. „ 80,24 „ 8,96% „ 505,9

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +56{,}5^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 1,529 in Dioxan)

15,299 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0{,}865^0 \pm 0{,}02^0$.

Hochschmelzendes Isomeres. Dieser Stoff krystallisierte aus Benzol-Äther in hexagonalen Blättchen vom Smp. 211—214°. Die Ausbeute an reinen Krystallen betrug 200 mg. Zur Acetylbestimmung wurde wie oben verfahren.

13,300 mg Subst. verbrauchten 0,267 cm³ 0,1-n. KOH

$C_{30}H_{40}O_3$ (448,02) Äquiv.-Gew. Ber. 448,6 Äquiv.-Gew. Gef. 498,1

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +75{,}5^0 \pm 2^0$ (c = 1,325 in Dioxan).

13,236 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1{,}00^0 \pm 0{,}02^0$.

Androstanol-(3β)-on-(17) (XVII) aus (XLIII).

Das Benzalderivat (XLIII) vom Smp. 211—214° blieb nach eintägigem Stehen in Pyridin und Thionylchlorid fast völlig unverändert. Auch nach zweistündigem Kochen mit Phosphortrichlorid und Pyridin wurden über 50% zurückerhalten. Eine Einwirkung liess sich, wie folgt, erzielen:

a) Aus Isomerem vom Smp. 150—152°. 100 mg 21-Benzal-allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat vom Smp. 150—152°, 0,2 cm³ absolutes Benzol und 55 mg Phosphorpentachlorid wurden zunächst bis zur völligen Lösung geschüttelt und anschliessend noch zwei Stunden auf 50° erwärmt. Hierauf wurde mit Eis zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 106 mg öligen Rückstand, der in Petroläther leicht löslich war.

Dieses Produkt (rohes XLIV) wurde in 3 cm³ Chloroform gelöst und, wie in den obigen Beispielen beschrieben, mit Ozon behandelt und anschliessend mit Zinkstaub in Eisessig reduktiv gespalten. Die Aufarbeitung ergab 36 mg Säuren und 58 mg Neutrales.

---

[1]) *R. E. Marker, E. L. Wittle*, Am. Soc. **61**, 1329 (1939).

Die alkalische Verseifung der Neutralteile lieferte 29 mg rohes Androstanol-(3β)-on-(17) (XVII), das aus Äther krystallisierte und sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit authentischem Material als identisch erwies.

b) Aus Isomerem vom Smp. 211 — 214°. 50 mg der isomeren Benzalverbindung vom Smp. 211—214° wurden ganz analog behandelt, nur wurde die Mischung mit PCl_5 ganz kurz auf 50° erwärmt, da hierbei bereits starke Braunfärbung eintrat. Bei der Aufarbeitung wurden nur 3 mg Androstanol-(3β)-on-(17) gewonnen.

21-Benzal-pregnan-diol-(3α,12β)-on-(20)-diacetat (XLVI).

0,5 g Pregnandiol-(3α,12β)-on-(20) vom Smp. 171—172° wurden in 12 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 0,25 g frisch destilliertem Benzaldehyd und dann allmählich unter Umschwenken mit der Lösung von 0,3 g Natrium in 7 cm³ absolutem Alkohol versetzt und verschlossen 18 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte 710 mg Rohprodukt (XLV), das bei Zusatz von Äther fast vollständig krystallisierte. Die Krystalle schmolzen bei 213—215°. 0,7 g des Rohproduktes wurden zur Acetylierung mit 3 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 773 mg rohes Diacetat (XLVI). Nach grober chromatographischer Vorreinigung, wobei lediglich die Anteile, die sich von der Al_2O_3-Säule mit Benzol-Äther (9 : 1) nicht ablösen liessen, entfernt wurden, liess sich das Produkt aus wenig Methanol bei −10° krystallisieren. Die leicht gelbstichigen feinen Nadeln schmolzen bei 119—121°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +200{,}5° \pm 2°$ (c = 1,254 in Dioxan).

12,534 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +2{,}52° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,576 mg Subst. gaben 9,891 mg CO_2 und 2,577 mg H_2O

$C_{32}H_{42}O_5$ (506,66) Ber. C 75,85 H 8,36%

Gef. „ 75,48 „ 8,06%

237 mg rohes Diacetat (XLVI) wurden, wie oben beschrieben, mit 112 mg PCl_5 in 0,4 cm³ Benzol geschüttelt, anschliessend allmählich auf 50° erwärmt und 30 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Die Aufarbeitung gab 263 mg chlorhaltiges Öl, das bei der Ozonisierung neben 85 mg sauren Anteilen 165 mg Neutrales lieferte. Letzteres gab bei der Trennung mit *Girard*'s Reagens 46 mg Ketone, die nachacetyliert und hierauf chromatographiert wurden. Es liessen sich dabei nur wenige mg unscharf bei 175—184° schmelzende Krystalle isolieren, die bei der Mischprobe mit (VII) eine starke Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*), ausgeführt.

Curriculum vitae.

Als Sohn des Pfarrers Alphonse Koechlin und der Emilie geb. Thurneysen wurde ich, Bernhard Alphonse Koechlin, am 28. September 1916 in Basel als Bürger von Basel geboren. Ich durchlief in Basel das Humanistische Gymnasium und verliess es im Jahre 1935 nach bestandenem Maturitätsexamen. In demselben Jahre immatrikulierte ich mich an der Universität Basel zum Chemie-Studium und verbrachte hier bis zum Jahre 1943 meine ganze Studienzeit. Ich besuchte die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren F. Fichter, H. Rupe, P. Ruggli, H. Erlenmeyer, T. Reichstein, A. Hagenbach, E. Miescher, A. Bernoulli, W. Kuhn, A. Ostrowski, O. Spiess, S. Edlbacher und der Herren Dozenten R. Flatt, E. Bodewig und A. Zeller. Meine Doktorarbeit führte ich unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. T. Reichstein am Pharmazeutischen Institut der Universität Basel aus.

Es ist mir ein Anliegen, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. T. Reichstein

für die von ihm empfangene Hilfe und Anregung, aber auch für sein stetes Interesse und Entgegenkommen, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.